

616.132

Lim

h

a

**HUBUNGAN ANTARA MIKROALBUMINURIA DENGAN
INDEKS MASSA VENTRIKEL KIRI**

PADA PASIEN HIPERTENSI ESENSIAL NON DIABETIK

*(Correlation between Microalbuminuria and
Left Ventricular Mass Index in Non-Diabetic Essential Hypertensive patients)*



TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
SPESIALIS PENYAKIT DALAM
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

CHARLES LIMANTORO

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR.KARIADI
SEMARANG**

2003

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN ANTARA MIKROALBUMINURIA DENGAN INDEKS MASSA VENTRIKEL KIRI PADA PASIEN HIPERTENSI ESENSIAL NON DIABETIK

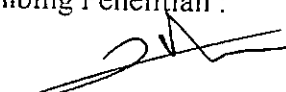
Oleh : Charles Limantoro

Tesis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis-I
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Semarang, Agustus 2003

Disetujui oleh:


1. Pembimbing Penelitian :


Dr. Sutikno Tanuwidjojo, SpPD, SpJP


6. Koordinator Penelitian :

Dr. F. Soemanto PM, MSc, SpPD-KGEH

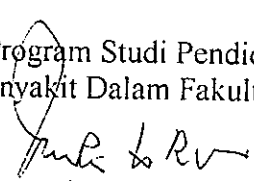
2. Pembimbing Konsultan I :


Prof. DR. DR. RRJS Djokomoeljanto, SpPD-KE

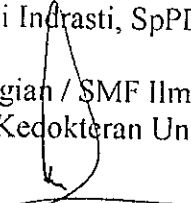
3. Pembimbing Konsultan II :


Dr. Lestariningsih, SpPD-KGH

4. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-I
Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro


Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH

5. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro


DR. DR. Darmono, SpPD-KE

KATA PENGANTAR

Sembah, puji dan syukur saya naikkan ke hadirat Tuhan yang Maha Pengasih, sebab dengan berkat, rahmat dan pertolonganNya, akhirnya saya dapat menyelesaikan laporan penelitian karya akhir dengan judul "*Hubungan antara mikroalbuminuria dengan indeks massa ventrikel kiri pada pasien hipertensi esensial non diabetik*". Tesis ini disusun sebagai tugas akhir saya sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tugas dalam menempuh pendidikan ini dapat terlaksana dengan baik berkat bimbingan, pengarahan, dorongan semangat, sumbangan pemikiran dan bantuan lain yang amat berharga dari banyak pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang tinggi kepada yang terhormat :

1. Dr.Anggoro DB Sachro, DSA, DTM&H, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, yang telah memberikan kesempatan untuk dapat mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 di Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
2. Dr.H. Gatot Soeharto, MMR, Mkes, selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi Semarang, atas fasilitas yang diberikan selama mengikuti PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam.
3. DR.Dr.Darmono, SpPD-KE, selaku Ketua Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberikan arahan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

4. Dr.Murni Indrasti, SpPD-KGH, selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/ RSUP Dr.Kariadi Semarang, yang telah memberi dorongan semangat belajar kepada saya agar dapat menyelesaikan pendidikan spesialisasi dengan baik.
5. Dr.Sutikno Tanuwidjojo, SpPD, SpJP, selaku pembimbing utama penelitian ini, yang banyak memberikan dorongan semangat, petunjuk dan koreksi mulai dari awal hingga akhir penelitian ini. Semangat belajar, kesederhanaan dan kepedulian beliau terhadap kemajuan bidang ilmu Kardiologi akan menjadi suri tauladan saya.
6. Prof.DR.Dr.RRJS Djokomoeljanto, SpPD-KE, selaku pembimbing konsultan penelitian ini, yang banyak memberikan saran dan dorongan semangat bagi saya. Semangat beliau untuk terus belajar dan berusaha memberi yang terbaik bagi murid-muridnya akan selalu saya ingat.
7. Dr.Lestariningsih, SpPD-KGH, selaku pembimbing konsultan penelitian ini, yang tidak bosan memberi nasehat, saran dan petunjuk yang amat membantu saya dalam menyelesaikan tugas ini.
8. Dr.FX Soemanto PM, SpPD-KGEH, selaku Ketua Koordinator Tim Seminar Penelitian Karya Akhir beserta seluruh anggota tim, atas segala saran dan koreksi dalam menyelesaikan penelitian ini.
9. Dr.Hardian, selaku pembimbing statistik dalam penelitian ini, yang telah banyak membantu dalam mengolah dan menganalisis data sampai selesainya laporan ini.
10. Dr.Arie Bachtiar Dwitaryo, SpPD, yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan bantuan tenaga serta pikiran dalam pelaksanaan dan analisis hasil ekokardiografi responden saya. Dedikasi, kebaikan hati dan kesederhanaan beliau takkan saya lupakan.

11. Para Guru Besar dan seluruh Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, atas segala bimbingan, petunjuk dan arahan yang amat berharga selama saya menjalani masa pendidikan PPDS-1.
12. Rekan-rekan residen serta seluruh staf RS Dr.Kariadi Semarang, yang telah banyak membantu dan bekerjasama selama ini.
13. Para pasien yang dengan sukarela bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini.
14. Orangtua dan mertua saya yang selama ini terus mendoakan dan memberikan dorongan semangat agar saya dapat segera menyelesaikan pendidikan PPDS-1.
15. Istri saya tercinta *Anik Kusumawati* dan anak-anakku tersayang *Valencia Fabiana Limantoro* dan *Patricia Ellaine Limantoro* yang dengan penuh kesabaran dan ketabahan luar biasa, dengan setia mendampingi, membantu dan memberikan semangat tanpa henti bagi saya untuk tidak mudah putus asa dalam meraih cita-cita saya.
16. Untuk banyak orang lainnya yang telah begitu banyak memberikan inspirasi baik langsung maupun tak langsung, yang belum saya cantumkan namanya.

Semoga Tuhan yang Maha Pengasih dan Penyayang senantiasa melimpahkan berkat, rahmat dan pertolonganNya kepada kita semua. Amen.

Semarang, Agustus 2003

Charles Limantoro

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK	xii
BAB I PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang Penelitian	1
I.2. Rumusan Masalah Penelitian	3
I.3. Tujuan Penelitian	3
I.3.a. Tujuan Umum	3
I.3.b. Tujuan Khusus	3
I.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Mikroalbuminuria	6
II.1.1. Sejarah mikroalbuminuria	6
II.1.2. Batasan mikroalbuminuria	7
II.1.3. Variabilitas mikroalbuminuria	8

II.1.4. Patofisiologi terjadinya mikroalbuminuria	10
II.1.5. Mikroalbuminuria sebagai faktor risiko dan prediktor kejadian kardiovaskuler	16
II.2. Hipertropi Ventrikel Kiri (LVH)	17
II.2.1. Batasan LVH	17
II.2.2. LVH sebagai faktor risiko kardiovaskuler	19
II.3. Hubungan antara mikroalbuminuria dengan hipertropi ventrikel kiri dan berbagai faktor risiko lain	20
II.4. Bagan Kerangka Teori	29
II.5. Bagan Kerangka Konsep	30
II.6. Hipotesis Penelitian	31

BAB III METODE PENELITIAN

III.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	32
III.2. Tempat dan Waktu Penelitian	32
III.3. Populasi dan Sampel Penelitian	32
III.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
III.5. Cara Kerja	34
III.6. Analisis Data	35
III.7. Definisi Operasional	36
III.8. Bahan dan Alat	40
III.9. Bagan Alur Penelitian	41

BAB IV	HASIL PENELITIAN	42
BAB V	PEMBAHASAN	51
BAB VI	PENUTUP	
	VI.1. Kesimpulan	63
	VI.2. Saran	64
	DAFTAR PUSTAKA	65
	LAMPIRAN	71

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Peningkatan tekanan kapiler glomerulus	11
2. Faktor-faktor penyebab dan pemberat aterosklerosis	14
3. Hilangnya muatan negatif membran glomerulus	15
4. Peranan sistem renin-angiotensin dalam kerusakan organ target	24
5. Bagan kerangka teori	29
6. Bagan kerangka konsep	30
7. Bagan alur penelitian	41
8. Diagram sebar asosiasi antara (log)ACR dengan LVMI pada subyek penelitian	49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel	
1. Batasan nilai kelainan ekskresi albumin	7
2. Proses-proses patofisiologis yang terkait dengan mikroalbuminuria	22
3. Hasil beberapa penelitian tentang asosiasi MA dan LVH	27
4. Karakteristik fisik dan tekanan darah subyek penelitian	42
5. Karakteristik laboratorik profil lipid subyek penelitian	43
6. Distribusi frekuensi dan proporsi dislipidemia subyek penelitian	44
7. Karakteristik jantung berdasarkan gambaran ekokardiografi subyek penelitian	45
8. Distribusi frekuensi peningkatan LVMI dan nilai LVMI subyek penelitian	45
9. Hasil pemeriksaan laboratoris fungsi ginjal dan nilai ACR subyek penelitian	46
10. Distribusi frekuensi kejadian mikroalbuminuria dan nilai ACR subyek penelitian	47
11. Koefisien korelasi (r) antara berbagai parameter yang diperiksa pada subyek penelitian	48
12. Koefisien regresi antara (log) ACR dengan LVMI	49
13. Distribusi frekuensi status merokok dan kejadian mikroalbuminuria subyek penelitian	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Persetujuan untuk berpartisipasi dalam penelitian	71
2. Kuesioner penelitian	72
3. Nomogram luas permukaan tubuh	74
4. Rekapitulasi data penelitian	75
5. Output uji statistik	77

ABSTRAK

Hubungan antara Mikroalbuminuria dengan Indeks Massa Ventrikel Kiri pada pasien hipertensi esensial non diabetik

Charles L

Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr Kariadi, Semarang, Indonesia

LATAR BELAKANG Mikroalbuminuria (MA) telah diketahui merupakan suatu prediktor independen dan penting, tidak hanya untuk komplikasi-komplikasi diabetik, tetapi juga suatu faktor risiko independen yang kuat untuk morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler pada populasi diabetik, hipertensi non diabetik dan populasi umum usia lanjut.

Hipertropi Ventrikel Kiri (LVH) didefinisikan sebagai peningkatan Indeks Massa Ventrikel Kiri (LVMI), telah terbukti dapat memprediksi peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler.

Berbagai penelitian prospektif kohort telah menunjukkan bahwa nilai MA yang normal-tinggi juga dapat memprediksi peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler. Diduga bahwa nilai Rasio Albumin Kreatinin (ACR) yang lebih rendah daripada yang umumnya digunakan oleh kalangan ahli diabetes, tampaknya juga memiliki relevansi klinis dalam hubungannya dengan peningkatan LVMI pada pasien-pasien hipertensi esensial.

TUJUAN Tujuan penelitian ini ialah mencari asosiasi antara MA dan LVMI pada pasien-pasien hipertensi esensial non-diabetik.

RANCANGAN DAN METODE Penelitian analitik belah lintang dilakukan terhadap pasien-pasien rawat jalan di poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr.Kariadi. Kami mempelajari pasien-pasien hipertensi stadium I-III, pria maupun wanita, usia antara 41-69 tahun, yang baru saja didiagnosis hipertensi dan belum pernah diterapi atau pasien lama yang sudah tidak pernah minum obat anti-hipertensi lagi minimal 1 tahun terakhir. Tekanan darah langsung diukur di Poliklinik. Kriteria eksklusi meliputi demam, aktivitas fisik berat, diabetes melitus, urinalisis yang abnormal, insufisiensi renal, gagal jantung, infark miokard, insufisiensi aorta, insufisiensi mitral, defek septum ventrikel, koarktasio aorta. Rasio Albumin Kreatinin diperiksa dari urin pagi hari yang kedua. Massa Ventrikel Kiri diperiksa dengan ekokardiografi mode M, digunakan rumus dari Konvensi Penn, kemudian dibuat index dengan luas permukaan tubuh.

HASIL Tiga puluh delapan sampel, 16 (42%) pria dan 22 (58%) wanita diikutkan dalam penelitian. Usia rata-rata pria adalah 51 ± 7.01 tahun, rerata usia wanita adalah 50.9 ± 6.86 tahun. Indeks Massa Tubuh $24.7 \pm 3.14 \text{ kg/m}^2$. Nilai rerata tekanan darah adalah $159.9 \pm 12.27 / 99.6 \pm 8.00 \text{ mmHg}$. Nilai rerata ACR adalah $13.8 \pm 9.37 \text{ } \mu\text{g/mg}$ dan nilai rerata LVMI adalah $105.5 \pm 34.27 \text{ g/m}^2$. Didapatkan korelasi positif derajat sedang yang bermakna antara ACR and LVMI ($r = 0.5, p = 0.004$). ACR juga memiliki korelasi positif yang bermakna dengan usia dan tekanan darah sistolik dan diastolik. Analisis regresi linear menunjukkan adanya asosiasi yang bermakna antara (log)ACR dengan LVMI.

KESIMPULAN Hasil penelitian ini menunjukkan adanya suatu hubungan kontinyu antara mikroalbuminuria dan LVMI pada pasien-pasien hipertensi esensial non-diabetik, yang baru terdiagnosis dan belum pernah mendapat terapi atau pasien hipertensi lama yang sudah tidak minum obat lagi dalam 1 tahun terakhir. Mikroalbuminuria berhubungan bermakna dengan Indeks Massa Ventrikel Kiri, dan nilai (log)ACR dapat digunakan untuk memprediksi LVMI pada pasien hipertensi esensial non-diabetik.

Kata kunci : Hipertensi esensial, mikroalbuminuria, indeks massa ventrikel kiri, rasio albumin kreatinin

ABSTRACT

Correlations between Microalbuminuria and Left Ventricular Mass Index in Non-Diabetic Essential Hypertensive Patients

Charles I.

Department of Internal Medicine, School of Medicine Diponegoro University/
Dr Kariadi General Hospital, Semarang, Indonesia

BACKGROUND Microalbuminuria (MA) has been reported as an important and independent predictor not only for diabetic complications but also a powerful independent risk factor of cardiovascular morbidity and mortality in diabetics, hypertensive non-diabetics and elderly general populations.

Left Ventricular Hypertrophy (LVH) defined as increased Left Ventricular Mass Index (LVMI), has been shown to predict increased cardiovascular morbidity and mortality.

Cohort prospective studies have shown that high-normal albuminuria could predict increased risks of cardiovascular events. It has been suggested that Albumin Creatinine Ratio (ACR) level less than those traditionally used by diabetologist as thresholds for microalbuminuria, may also be clinically relevant to the association with increased LVMI in essential hypertensive patients.

OBJECTIVES The purpose of our study is to explore the association between microalbuminuria and left ventricular mass index in non-diabetic essential hypertensive patients.

DESIGN AND METHODS Cross-sectional analytic study was held at outpatients clinic of Internal Medicine Dr Kariadi General Hospital. We studied men and women, stage I-III hypertensive patients, aged between 41-69 years, which were newly diagnosed and never been treated or not on any antihypertensive therapies for the last 1 year. Presence and severity of hypertension were determined on the basis of office blood pressure measurements. Exclusion criteria included fever, strenuous physical activity, abnormal urinalysis, increased values of plasma creatinine, diabetes mellitus, heart failure, infarct myocard, aorta insufficiency, mitral insufficiency, ventricular septal defect, aorta coarctation. Albumin Creatinine Ratio was evaluated from second morning urine. Left ventricular mass was assessed by M-mode echocardiography, Penn Convention formula was used, and then indexed for body surface area.

RESULTS Thirty eight samples, 16 (42%) male and 22 (58%) female were included. Mean age for male was 51 ± 7.01 years, female was 50.9 ± 6.86 years. Body Mass Index 24.7 ± 3.14 kg/m². The average values of office blood pressure was 159.9 ± 12.27 / 99.6 ± 8.00 mmHg. ACR was 13.8 ± 9.37 µg/mg and the LVMI was 105.5 ± 34.27 g/m². Moderate positive significant relationship was observed between ACR and LVMI ($r = 0.5$, $p = 0.004$). ACR was also significantly related to age and office systolic and diastolic blood pressure. Linear regression analysis also demonstrate a significant association between (log) ACR and LVMI.

CONCLUSIONS The present findings show a significantly continuous relationship between microalbuminuria and LVMI in non-diabetic essential hypertensive patients which were newly diagnosed and never been treated or not on any antihypertensive therapies for the last 1 year. Microalbuminuria is significantly associated with increased Left Ventricular Mass Index, and (log) ACR values can be used to predict LVMI in non-diabetic essential hypertensive patients.

Keywords : Hypertension, microalbuminuria, left ventricular mass index, albumin creatinine ratio

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG PENELITIAN

Aterosklerosis merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler melalui manifestasi klinisnya berupa penyakit jantung koroner (PJK), stroke aterotrombotik dan penyakit vaskuler perifer. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko klasik aterosklerosis yang sudah lama dikenal. Hipertensi meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke, dan gagal ginjal. Ancaman kerusakan organ target (antara lain mata, jantung, ginjal) pada pasien-pasien hipertensi mengharuskan kita melihat pada faktor-faktor risiko lain yang bisa dideteksi lebih awal. Belakangan ini juga terus diteliti faktor-faktor risiko baru untuk aterosklerosis dengan tujuan agar dapat dilakukan pencegahan aterosklerosis secara lebih sempurna.¹

Mikroalbuminuria (MA) yang mulanya diketahui sebagai petanda awal nefropati pada Diabetes Melitus (DM), ternyata juga sering didapatkan pada hipertensi esensial non DM. Prevalensi tertinggi MA pada populasi hipertensi dapat mencapai 56%.² MA sering didapatkan bersama sekumpulan faktor risiko metabolik dan non-metabolik lainnya. Keberadaan MA yang terkait dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskuler diduga merupakan indikator adanya kerusakan pembuluh darah makro dan mikro akibat proses aterosklerosis menyeluruh. Saat ini telah diketahui bahwa MA bukan saja merupakan prediktor komplikasi DM tetapi juga sebagai prediktor dan faktor

risiko independen yang kuat untuk penyakit kardiovaskuler (termasuk infark miokard dan stroke) baik pada pasien DM, hipertensi maupun populasi umum.³ Dari beberapa studi prospektif kohort pada populasi hipertensi esensial didapatkan bahwa nilai ambang batas MA sebagai prediktor kejadian kardiovaskuler tampaknya berada di bawah nilai ambang batas MA yang ditentukan dari bidang diabetes selama ini. Dengan demikian nilai batas definisi MA sebagai prediktor kejadian kardiovaskuler pada populasi hipertensi esensial non DM tampaknya tidak sesuai dengan batasan MA saat ini (yang didasarkan atas kemampuannya untuk memprediksi nefropati diabetik).²³

Left Ventricular Hypertrophy (LVH), salah satu komplikasi organ target yang sering didapat pada pasien hipertensi esensial, merupakan suatu keadaan pre-klinis yang memiliki nilai prognostik yang bermakna untuk suatu kejadian kardiovaskuler. LVH merupakan suatu faktor risiko untuk penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke dan penyakit arteri perifer.^{4,5} Sampai saat ini sebagai *gold standard* untuk memastikan ada tidaknya LVH ialah melalui pemeriksaan ekokardiografi. Dalam penelitian ini, ekokardiografi mode M digunakan untuk memperkirakan *Left Ventricular Mass* (LVM) dengan suatu rumus, kemudian disesuaikan terhadap luas permukaan tubuh untuk mendapatkan *Left Ventricular Mass Index* (LVMI).⁶ Biaya pemeriksaan ekokardiografi masih relatif mahal dan tidak semua pusat kesehatan memiliki alat tersebut.

Deteksi MA dan LVH pada hipertensi esensial merupakan hal penting karena dapat menunjukkan sekelompok individu yang memiliki risiko lebih tinggi untuk suatu kejadian kardiovaskuler. Mekanisme patogenesis yang dapat menerangkan hubungan

langsung maupun tak langsung antara MA dan peningkatan LVM pada hipertensi non DM masih belum jelas, namun kombinasi berbagai faktor hemodinamik dan non-hemodinamik tampaknya berperan penting. Beberapa peneliti mendapatkan hasil yang tidak seragam mengenai asosiasi antara *Urinary Albumin Excretion* (UAE) dengan LVM pada populasi hipertensi esensial non DM.^{7,8,9,10,11}

Hal-hal tersebut di atas mendasari dibuatnya penelitian ini.

I.2. RUMUSAN MASALAH PENELITIAN

Apakah ada hubungan antara mikroalbuminuria dengan *Left Ventricular Mass Index* (LVMI) pada pasien hipertensi esensial non diabetik?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.a. TUJUAN UMUM

Mengetahui ada tidaknya hubungan antara mikroalbuminuria dengan LVMI pada pasien hipertensi esensial non diabetik

I.3.b. TUJUAN KHUSUS

1. Mengetahui ada tidaknya hubungan antara mikroalbuminuria (metode ACR) dengan LVMI (rumus *Penn Convention*) pada pasien hipertensi esensial non diabetik
2. Mengetahui rerata nilai *Albumin : Creatinine Ratio* (ACR) pada pasien hipertensi esensial non diabetik.

3. Mengetahui rerata nilai LVMI pada pasien hipertensi esensial non diabetik.
4. Mengetahui hubungan antara tingginya tekanan darah sistolik dan diastolik dengan MA dan LVMI pada pasien hipertensi esensial non diabetik
5. Mengetahui hubungan antara mikroalbuminuria dengan usia, status merokok, kadar kolesterol (total, HDL, LDL), trigliserid, ureum, kreatinin dan asam urat darah pada pasien hipertensi esensial non diabetik.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Didapatkan informasi mengenai hubungan antara MA dengan peningkatan LVMI pada pasien-pasien hipertensi esensial non DM.
2. Pasien dapat lebih memahami dan memperhatikan perjalanan penyakitnya yang memerlukan pengawasan dan terapi yang lebih intensif.
3. Bagi institusi, informasi ini dapat menambah wawasan mengenai patofisiologi penyakit yang berdasarkan bukti (*evidence based*), penilaian risiko kejadian kardiovaskuler, beratnya penyakit, implikasi prognostik dan menunjukkan efek awal hipertensi pada kerusakan organ-organ target (jantung dan ginjal).
4. Setelah dilakukan berbagai penelitian lebih lanjut, diharapkan nantinya pemeriksaan mikroalbuminuria juga dapat digunakan dalam evaluasi, skrining dan identifikasi pasien-pasien hipertensi mengenai kerusakan organ target, trauma

endotel atau menilai besarnya risiko penyakit kardiovaskuler, sehingga pengelolaan penderita akan lebih baik lagi dan semakin menurunkan angka kejadian kardiovaskuler yang tidak kita harapkan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. MIKROALBUMINURIA

II.1.1. SEJARAH MIKROALBUMINURIA

Mikroalbuminuria (MA) muncul pertama kali dari penelitian diabetes tahun 1963, saat Keen dan Chlouverakis menerangkan suatu proses imunoassay untuk mendeteksi adanya albumin dalam konsentrasi yang amat rendah di dalam urin sehubungan dengan penebalan membrana basalis glomerulus.¹⁴ Istilah mikroalbuminuria sendiri sebenarnya bukan dimaksudkan adanya molekul albumin yang lebih kecil, tetapi lebih pada adanya peningkatan sejumlah kecil albumin dalam urin. Istilah yang salah ini tetap tidak berubah sampai sekarang. MA mulai ramai dibicarakan setelah pada tahun 1982 kelompok Viberti dan Parving secara terpisah melaporkan beberapa penelitian longitudinal yang menunjukkan bahwa pasien-pasien diabetes tipe 1 yang disertai mikroalbuminuria ternyata memiliki risiko gagal ginjal progresif dan mortalitas yang lebih besar. Penelitian Parving dan kawan-kawan merupakan yang pertama kali menemukan adanya hubungan antara hipertensi dan peningkatan UAE pada pasien-pasien non diabetik. Selanjutnya banyak penelitian pada pasien-pasien Diabetes Melitus (DM) baik tipe 1 atau 2 dan pada populasi umum menunjukkan bahwa MA merupakan faktor risiko yang kuat untuk penyakit ginjal, kardiovaskuler atau keduanya.¹⁴

II.1.2. BATASAN MIKROALBUMINURIA

Bidang diabetologi membuat konsep definisi mikroalbuminuria berdasarkan kemampuannya untuk memprediksi kejadian nefropati diabetik. Mikroalbuminuria adalah peningkatan ekskresi albumin dalam urin yang lebih besar dari batas atas nilai normal, tetapi masih lebih rendah dari albuminuria klinis.¹⁵ Ekskresi albumin normal bervariasi antara 1-22 mg/hari. Variasi harian berkisar antara 31-52% yang dipengaruhi oleh sikap tubuh, latihan dan tekanan darah. Variabilitas terkecil adalah urin yang diambil pada pagi hari yaitu urin yang pertama kali keluar.¹⁶ Oleh karena ekskresi albumin melalui urin tidak konsisten maka ada peneliti yang mengukurnya sebagai *Urinary Albumin Excretion Rate* (UAER) dengan nilai berkisar antara 20-199 $\mu\text{g}/\text{menit}$ pada urin sewaktu atau setara dengan 30-299 mg/24 jam dari urin tampung 24 jam, akan tetapi karena sulitnya menampung urin 24 jam maka dapat digunakan pengukuran rasio albumin:kreatinin urin (*albumin:creatinine ratio* = ACR) dari sampel urin pagi hari. Batasan MA untuk ACR adalah 1,9-28 mg/mmol untuk pria dan 2,8-40 mg/mmol untuk wanita.¹⁷ Konsensus *American Diabetic Association* (ADA) tentang nefropati DM membuat klasifikasi ekskresi albumin yang dapat dilihat pada tabel 1 berikut ini.

Tabel 1. Batasan nilai kelainan ekskresi albumin (ADA 2002)

Kategori	Urine tampung 24 jam (mg/24 jam)	Urine sewaktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$)	Urine pagi hari ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)
Normal	< 30	< 20	< 30
Mikroalbuminuria	30 – 299	20 – 199	30 – 299
Albuminuria klinis	≥ 300	≥ 200	≥ 300

Penggunaan berbagai satuan pengukuran yang tidak seragam, baik kecepatan ($\mu\text{g}/\text{menit}$ atau $\text{mg}/24 \text{ jam}$), konsentrasi (mg/L) atau rasio albumin:kreatinin ($\mu\text{g}/\text{mg}$, mg/g atau mg/mmol) cukup membingungkan. Untuk memudahkan perbandingan nilai MA berdasarkan berbagai satuan yang ada, dibuatlah perkiraan kasar batasan konvensional MA sebagai berikut : 20-200 $\mu\text{g}/\text{menit}$ atau 30-300 $\text{mg}/24\text{jam}$ atau 20/25-200/250 mg/L atau 20/25-200/250 mg/g atau 2/2,5-20/25 mg/mmol kreatinin.²

Pada DM, MA merupakan prediktor mortalitas prematur terutama akibat Penyakit Jantung Koroner (PJK), stroke dan gagal jantung daripada akibat gagal ginjal.^{19,20} MA dilaporkan terdapat kira-kira setinggi 20% (12-36%) pada populasi DM tipe 2 dan setinggi 30% pada penderita DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang berusia ≥ 55 tahun.²¹ Prevalensi MA pada hipertensi esensial non DM bervariasi antara 1-56% (5-40%).^{2,22} Pada berbagai penelitian kohort belakangan ini, terlihat bahwa nilai batas definisi MA sebagai prediktor kejadian kardiovaskuler pada populasi hipertensi esensial non DM tampaknya tidak sesuai dengan batasan MA saat ini (yang didasarkan atas kemampuannya untuk memprediksi nefropati diabetik).²³

II.1.3. VARIABILITAS MIKROALBUMINURIA

Studi-studi populasi yang ada selama ini menunjukkan prevalensi MA pada non-diabetik yang amat bervariasi, hal ini karena banyak hal yang mempengaruhi kadar albumin urin, seperti variasi harian, cara pengumpulan urin, juga variabilitas dalam metodologi dan biologinya, termasuk bias saat seleksi pasien maupun kriteria inklusi/

eksklusi, berat-ringannya hipertensi, usia, ras, penyakit ginjal yang menyertai, teknik yang digunakan untuk mendeteksi MA dan jumlah sampel dalam penelitian kohort.^{2,22}

Variabilitas metodologi berasal dari berbagai faktor, termasuk perbedaan dalam prosedur pengumpulan urin (harian, sepanjang malam, urin pagi hari), walau independen terhadap cara pengambilan sampel, hasil pengukuran masih amat bervariasi. Pengukuran berulang dapat membantu akan tetapi tidak sepenuhnya dapat memecahkan masalah, karena walau telah dikumpulkan dengan hati-hati, nilai albuminuria masih dua kali lebih variabel dibandingkan kreatininuria.²⁴ Hal ini menjadi makin rumit akibat penggunaan berbagai satuan pengukuran, baik kecepatan ($\mu\text{g}/\text{menit}$ atau $\text{mg}/24$ jam), konsentrasi (mg/L) atau rasio albumin:kreatinin (ACR, mg/g atau mg/mmol). Penggunaan tes semi-kuantitatif, yang cenderung overestimasi terhadap konsentrasi albumin urin^{25,26} dapat menerangkan tingginya prevalensi mikroalbuminuria yang dilaporkan beberapa studi berskala besar.^{27,28,29,30} Rasio albumin:kreatinin urin memiliki keuntungan dalam studi epidemiologi, karena mudah diukur dan memiliki korelasi yang tinggi dengan albumin urin 24 jam. Untuk skrining MA, pemeriksaan ACR lebih baik dibandingkan pemeriksaan ekskresi albumin urin. (Sensitivitas dan spesifisitas ACR ialah 94% dan 92%, dibandingkan 89% dan 90%).³¹

Alasan-alasan biologis untuk variabilitas prevalensi MA mencakup jenis kelamin, etnis dan keadaan-keadaan klinis lainnya. Pada pengukuran albuminuria berdasarkan waktu ($\mu\text{g}/\text{menit}$ atau $\text{mg}/24$ jam), pria cenderung menunjukkan nilai yang lebih tinggi.^{32,33} Asal etnis juga mempengaruhi variabilitas sistematis. Kadar MA amat bervariasi pada ras Kaukasia sehat yang non-diabetik, kecuali pada komunitas

Finlandia. Pada non Kaukasia, terutama penduduk asli Amerika, diperoleh variasi nilai yang lebih besar 2-3 kali lipat.² Hipertensi, prevalensi penyakit kardiovaskuler lain, intoleransi glukosa, diabetes melitus pada sampel penelitian juga mempengaruhi variabilitas hasil. Beberapa penelitian menunjukkan prevalensi MA yang berbeda jauh meskipun prevalensi penderita hipertensi relatif hampir sama, hal ini antara lain karena ada yang memasukkan pasien DM dan gangguan toleransi glukosa (GTG) ke dalam sampel penelitian, sedangkan yang lain tidak.^{21,34,35}

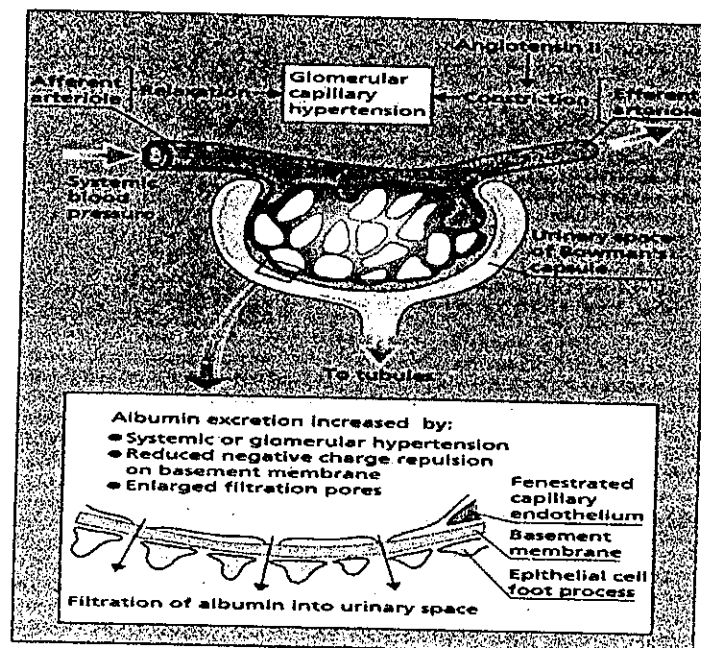
Beberapa faktor lain yang mempengaruhi kadar mikroalbuminuria ialah olah raga/ aktivitas berat, infeksi saluran kemih, infeksi ginjal, batu ginjal, glomerulosklerosis, obat/zat nefrotoksik, demam, gagal jantung, perokok, peminum alkohol, posisi badan, diet, kehamilan, hematuria.³⁶

II.1.4. PATOFISIOLOGI TERJADINYA MIKROALBUMINURIA

Protein di dalam urin berasal dari ultrafiltrasi plasma dan dari traktus urinarius sendiri. Protein dengan Berat Molekul (BM) rendah (<40.000) akan melewati barier filtrasi glomerulus dan diabsorpsi. Protein serum orang normal mengandung sekitar 60% albumin. Konsentrasi albumin di dalam plasma yang tinggi, BM yang sedang dan kemampuan filtrasi barier yang terbatas, menyebabkan hanya sejumlah kecil albumin yang berada di dalam urin normal. Sebanyak 0,1% albumin dalam plasma difiltrasi sebagai filtrat ultra dan 95-99% dari semua protein yang difiltrasi akan direabsorpsi. Protein dengan BM tinggi (>90.000) tidak mampu melewati barier filtrasi glomerulus pada orang normal.³⁷ Kemampuan ginjal menyaring protein tergantung pada beberapa

faktor yaitu tekanan filtrasi, ukuran pori, muatan listrik membran basal glomerulus dan reabsorpsi protein dalam tubulus proksimal.³⁸

Ada dua faktor utama terjadinya MA, yaitu faktor hemodinamik (tekanan hidrostatik glomerulus) dan non-hemodinamik (permeabilitas membran basalis glomerulus). Tekanan hidrostatik glomerulus diatur oleh kontraksi arterioler aferen (yang lebih dipengaruhi *Atrial Natriuretic Peptide* dan *Calcium Channel Blocker*) dan eferen (yang lebih dipengaruhi Angiotensin II).^{39,40} Sebagai respon homeostasis normal, naiknya tekanan darah sistemik akan diikuti oleh konstiksi arterioler aferen, sehingga tekanan hidrostatik intraglomerulus dijaga tetap normal. Bila mekanisme ini terganggu atau bila terjadi konstiksi di arterioler eferen, maka akan terjadi peningkatan tekanan hidrostatik intraglomerulus yang memudahkan terjadinya ekskresi protein dan glomerulosklerosis (lihat gambar 1).^{2,41}



Gambar 1. Peningkatan tekanan kapiler glomerulus (Krolewsky, 1997)

Reabsorpsi protein yang berlebih pada tubulus akan mengakibatkan tubulus menjadi reaktif dan mensekresi sitokin dan kemokin yang akan mengaktifkan makrofag. Kemokin juga merangsang fibroblas, matriks protein dan meningkatkan deposit kolagen. Semuanya bersama-sama akan menyebabkan fibrosis interstisial, inflamasi dan kerusakan ginjal progresif.⁴¹

Sejauh ini, semua penelitian menemukan adanya kecenderungan tekanan darah yang lebih tinggi pada mereka dengan mikroalbuminuria daripada yang normoalbuminuria. Bukti ini didapatkan pada semua stadium hipertensi; pada yang berobat teratur, kadang-kadang atau yang tak pernah berobat; pada yang diukur dengan sphigmomanometer di poliklinik maupun yang dengan alat ambulator selama 24 jam.² Secara keseluruhan, data yang ada mendukung konsep adanya suatu hubungan antara mikroalbuminuria dengan transmisi kenaikan tekanan glomerulus akibat kenaikan tekanan kapiler menyeluruh pada hipertensi.

Bila terjadi hipertensi intraglomeruler, filtrasi protein akan meningkat, terjadi perubahan struktur kapiler dan kerusakan yang progresif. Sisa nefron akan melakukan kompensasi dengan cara hipertropi. Hipertropi dan hipertensi intraglomerular akan meningkatkan *wall tension* kapiler, sehingga mengaktifkan *inflammatory cells*, *growth factors* dan akan terjadi apoptosis dan kerusakan endotel. Proses ini akan mengakibatkan ekspansi matriks pada glomerulus yang sehat dan sel tubulus yang berakhir dengan pembentukan *scarring* dan fibrosis interstisial (nefrosklerosis).⁴¹

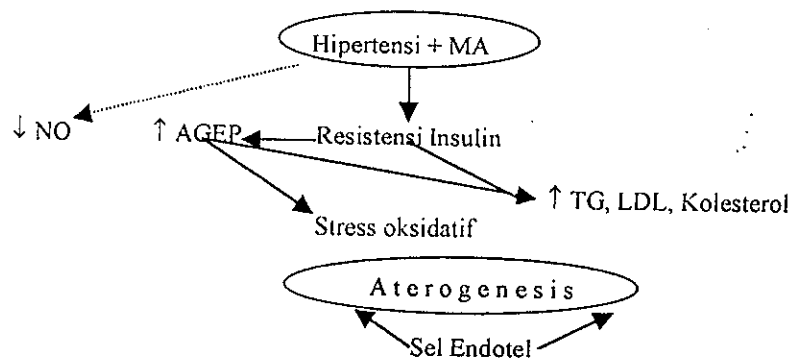
Peningkatan UAE akibat adanya peningkatan tekanan kapiler intra glomeruler mencerminkan kerusakan intrinsik glomeruler dan peningkatan albumin lintas

glomeruler yang tidak dapat diresorpsi tubulus proksimal.⁴² Menurunnya UAE dalam beberapa hari selama penurunan tekanan darah dengan obat, menguatkan besarnya peran komponen fungsional karena lesi arteriola maupun glomerulus akibat hipertensi tidak akan berubah secepat itu.⁴³ Pendapat ini dikuatkan dengan penelitian yang menunjukkan bahwa MA menurun dengan pemberian obat antihipertensi yang memiliki berbagai mekanisme kerja (diuretik, β Blocker, *Calcium Channel Blocker*, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*, *Angiotensin Receptor Blocker*).⁴⁴ Perubahan mekanisme fungsional yang bersamaan dengan perubahan nefroangiosklerosis terjadi terutama pada kasus-kasus yang lebih berat dan lebih lama.⁴⁵

Patofisiologi yang pasti mengenai bagaimana MA berperan atau mempercepat proses aterosklerosis masih belum jelas, meski demikian mekanisme kerusakan vaskuler yang terkait MA tampaknya berbeda antara mereka dengan DM maupun tanpa DM dengan hipertensi.¹ Penderita dengan MA memiliki kenaikan *transcapillary escape rate* albumin, baik pada DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Individu-individu ini juga memiliki sekumpulan faktor risiko metabolik dan non metabolik yang berkaitan dengan terjadinya penyakit kardiovaskuler, meliputi kenaikan tekanan darah, dislipidemia dan resistensi insulin.³⁴ Semua faktor ini berperan dalam kejadian aterosklerosis. Pada populasi tanpa diabetes dengan MA, disfungsi endotel dan perubahan-perubahan pada matriks ekstraseluler turut berperan dalam peningkatan permeabilitas vaskuler dan akhirnya menuju proses aterosklerosis. Peningkatan permeabilitas vaskuler yang terkait MA terjadi melalui berbagai mediator seperti aktivasi komplemen, makrofag, netrofil, dan stimulasi endotel akibat berbagai rangsang

inflamasi.¹ Defek permeabilitas endotel mengakibatkan influx lipid ke dalam dinding pembuluh darah dan mengakibatkan perubahan-perubahan aterosklerotik.

(lihat gambar 2).²²



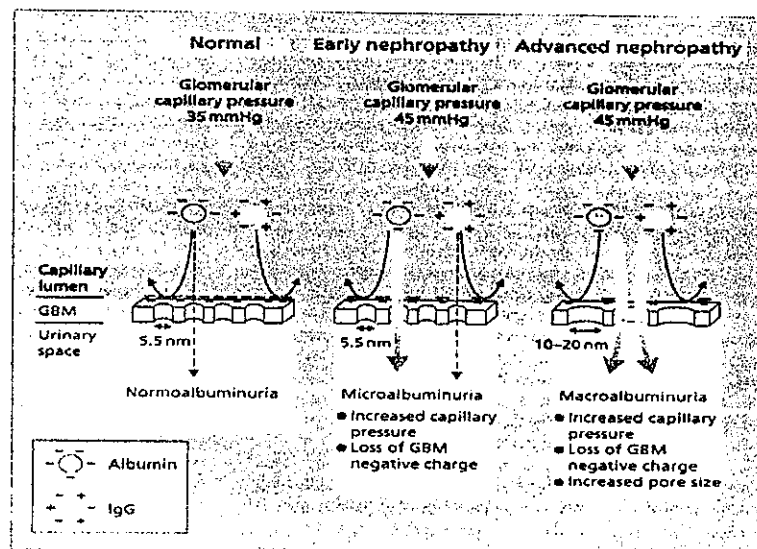
Gambar 2. Faktor-faktor yang berinteraksi mengakibatkan dan memperburuk aterosklerosis. (Garg 2002)

Selain proses sistemik ini, individu-individu dengan DM tipe 2 juga mengalami trauma lokal pada tingkat membran glomerular yang akhirnya akan memperburuk kebocoran vaskuler secara umum. Hal ini terjadi antara lain akibat peningkatan produksi albumin yang sekunder akibat kehilangannya melalui renal. Pada DM tipe 1 maupun tipe 2 terjadi perubahan struktural lokal yang lebih dini pada ginjal dan vaskuler, yaitu hipertropi sel-sel mesangial, penebalan sel-sel glomerular dan tubuler.^{22,46}

Peranan albumin dalam patogenesis penyakit vaskuler cukup berbeda antara individu-individu hipertensi dan DM dengan yang tanpa DM. Pada individu dengan DM, albumin berada dalam keadaan terglifikasi. Albumin yang terglifikasi berubah menjadi suatu molekul yang menyerupai antigen yang mengawali berbagai reaksi imun

dan seluler seperti mengaktifkan lekosit polimorfonuklear. Trauma langsung membran glomeruler oleh *Advanced Glycosilation End Products* (AGEP) mengakibatkan hilangnya selektivitas ukuran membran glomerulus. Determinan paling signifikan yang mengawali kejadian neuropati dan vaskulopati diabetik ialah AGEP dan senyawa terkait lainnya akibat hiperglikemia.²²

Glikasi albumin akan membentuk molekul yang terkait dengan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Radikal-radikal oksigen dan hidroksil ini menyebabkan trauma pada sel-sel epitel (membran glomerulus), sel-sel otot polos, vaskuler dan mesangial. AGEP akan ber-*chelasi* dengan protein-protein di membran glomerulus untuk menetralkan muatan negatif yang ada. Hal ini akan menginduksi hilangnya sensitifitas muatan dan mengakibatkan peningkatan kebocoran membran sel ginjal dan vaskuler pada individu-individu dengan DM (lihat gambar 3). Pada ginjal, proses ini tidak hanya mengenai membran glomerulus, tetapi juga protein matriks mesangial.^{22,46}



Gambar 3. Hilangnya muatan negatif membran glomerulus (Krolewski 1997)

Pada pasien-pasien hipertensi diduga hiperinsulinemia, kerusakan ginjal dan kardiovaskuler terjadi / berkembang secara paralel.⁴⁷ Walaupun hiperinsulinemia dan resistensi insulin keduanya merupakan keadaan patofisiologis pada hipertensi, belum bisa disimpulkan mana yang lebih penting sebagai faktor risiko kardiovaskuler. Insulin menginduksi berbagai efek vasopresor, seperti retensi Natrium (Na), mengaktifkan aktivitas simpatik dan meningkatkan proliferasi sel.⁴⁸ Hiperinsulinemia dan resistensi insulin diduga merupakan sebab langsung MA pada penderita dengan gangguan toleransi glukosa (GTG) karena terdapat hubungan yang linear.⁴⁹

II.1.5. MIKROALBUMINURIA SEBAGAI FAKTOR RISIKO DAN PREDIKTOR KEJADIAN KARDIOVASKULER

MA yang awalnya diketahui sebagai petanda dini kelainan ginjal dan penurunan laju filtrasi glomerulus pada DM tipe 1, ternyata juga merupakan tanda peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Saat ini telah diketahui bahwa nilai albuminuria yang normal-tinggi (antara 8-15µg/menit atau 15-30mg/24 jam atau 1,5-2 mg/mmol) dapat memprediksi peningkatan risiko kardiovaskuler, seperti terlihat pada empat penelitian kohort prospektif. Pada *Copenhagen City Heart Study*, ACR > 0,65 mg/mmol meningkatkan risiko relatif 2,3 kali lipat kejadian-kejadian kardiovaskuler dalam masa *follow-up* 11-12 tahun.³ Data prospektif dari 5545 subyek non-diabetik pada penelitian kohort HOPE menemukan angka ACR yang lebih rendah, yaitu 0,5 mg/mmol.⁵⁰ Studi kohort pada wanita Belanda *postmenopause* melaporkan risiko relatif kematian kardiovaskuler yang lebih besar dan signifikan pada ACR >

1mg/mmol.⁵¹ Jensen dan kawan-kawan¹ melaporkan kenaikan risiko kejadian jantung pada pasien-pasien hipertensi tanpa komplikasi dan non-diabetik, dengan ACR > 1,07 mg/mmol.

Meskipun berkaitan dengan faktor-faktor risiko kardiovaskuler lain (seperti hiperglikemia, hipertensi, merokok, dislipidemia, resistensi insulin, disfungsi endotel, sensitifitas terhadap garam dan obesitas), MA tetap merupakan prediktor independen untuk terjadinya kematian, stroke dan infark miokard pada penderita DM maupun non DM.^{20,52} Mekanisme patogenesis yang dapat menjelaskan terjadinya peningkatan risiko pada populasi dengan MA belum diketahui sampai saat ini.

II.2. HIPERTROPI VENTRIKEL KIRI (LVH)

II.2.1. BATASAN LVH DAN INDEKS MASSA VENTRIKEL KIRI (LVMI)

Dalam praktek klinik sehari-hari, LVH umumnya didefinisikan sebagai peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri, sedangkan untuk penelitian, digunakan ekokardiografi mode M untuk memperkirakan LVM dengan suatu rumus yang melibatkan ketebalan dinding septum dan posterior, serta diameter ruang saat diastolik. Nilai LVM ini kemudian dicocokkan dengan indeks, baik terhadap tinggi badan ataupun luas permukaan tubuh, untuk mendapatkan nilai LVMI. Selanjutnya nilai ambang hipertrofi (LVH) ditentukan dengan menggunakan suatu populasi kontrol.⁶

Para peneliti menggunakan berbagai ukuran antropometri yang berbeda dalam membuat index dari nilai LVM untuk menentukan nilai LVMI. Ada yang membagi LVM dengan luas permukaan tubuh (BSA), $BSA^{1.5}$, tinggi badan, $tinggi\ badan^2$, tinggi

badan^{2.13}, tinggi badan^{2.7}, tinggi badan³. Pada penelitian ini nilai LVMI ditentukan berdasarkan nilai LVM yang dibagi dengan BSA.

Dalam menentukan LVM juga ada beberapa rumus yang dipakai, diantaranya seperti yang digunakan pada penelitian ini, yaitu rumus dari *Penn Convention* : $LVM = 1,04 \{ (LVID + PWT + ST)^3 - LVID^3 \} - 13,6$. Dimana LVID = diameter internal ventrikel kiri, PWT = tebal dinding posterior ventrikel kiri, ST = tebal septum ventrikel kiri, yang semuanya diukur pada saat diastolik. Rumus lain yang juga sering digunakan ialah : $LVM = 1,05 \{ 5/6 A_1(L+t) \} - 1,05 \{ 5/6 A_2(L) \}$, dimana A_1 = *outer area* dan A_2 = *inner area* dari ventrikel kiri pada potongan *parasternal long axis*. L = *long axis length* dan t = tebal septum ventrikel kiri.

Belum ada kesepakatan mengenai batasan yang pasti untuk suatu LVH. Untuk penelitian sebaiknya LVM dianggap sebagai suatu variabel kontinyu tanpa menggolongkan sebagai normal dan abnormal. Pada praktek klinis dapat digunakan batasan LVH berdasarkan nilai LVMI tertentu, misalnya seperti yang digunakan pada penelitian ini, dianggap LVH bila $LVMI > 116 \text{g/m}^2$ untuk laki-laki dan 104g/m^2 untuk wanita.^{53,54} Batasan ini juga tidak sama untuk tiap populasi, tergantung umur, ras dan aktivitas fisik. Ekokardiografi mode M juga cenderung overestimasi terhadap LVM dan metode 2 dimensi tampaknya lebih akurat, terutama bila ukuran ruang ventrikel dan ketebalan miokard tidak seragam.⁵⁵

Pada penelitian *Framingham Heart Study*, untuk diagnosis LVH digunakan batasan LVM yang disesuaikan tinggi badan yaitu $> 143 \text{g/m}$ untuk pria dan $> 102 \text{g/m}$ untuk wanita. Hammond *et al* memakai batasan nilai $LVMI > 134 \text{g/m}^2$ untuk pria dan

$>110\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁵⁵ Lorentz *et al* yang menggunakan *cine-MRI* mendapatkan batasan LVMI $>113\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>95\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁹³ Peneliti lain mengambil batasan nilai LVMI $>125\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>110\text{g/m}^2$ untuk wanita,⁵⁵ nilai LVMI $>131\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>100\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁴

II.2.2. LVH SEBAGAI FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULER

Hipertropi ventrikel kiri (*left ventricle hypertrophy* = LVH) merupakan faktor risiko independen untuk kejadian infark miokard dan kematian pada pria dan wanita dengan hipertensi⁵ dan pada individu-individu asimtomatik dengan tekanan darah yang normal.⁴ Pada pasien-pasien hipertensi, LVH merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner, gagal jantung kongestif, stroke dan penyakit arteri perifer yang lebih kuat daripada besarnya tekanan darah yang terbaca. Pada pemeriksaan ekokardiografi yang 5-10 kali lebih sensitif daripada elektrokardiografi (EKG) dalam mendeteksi LVH, didapatkan LVH pada 25-30% pasien hipertensi.⁵⁶ Pada pasien-pasien ini, infark miokard atau kematian terjadi sekitar 4,6 kejadian per 100 pasien tiap tahun, 3 kali lebih besar dari pasien hipertensi dengan massa ventrikel kiri (*left ventricle mass* = LVM) yang normal.⁵⁷ Bahkan pada individu asimtomatik dengan tekanan darah normal, peningkatan LVM merupakan suatu faktor risiko untuk penyakit koroner, jantung dan mortalitas karena sebab apapun.⁴ Pada semua penelitian ini, analisis multivariat menunjukkan bahwa sebagai suatu faktor risiko, LVH tidak tergantung pada tekanan sistolik, diastolik, merokok dan kadar kolesterol, serta tidak selalu independen terhadap umur.^{4,5,57}

Berbagai faktor lain yang mempengaruhi terjadinya LVH ialah umur, jenis kelamin, genetik, ras/ etnis, olahraga, kelainan katup (Insufisiensi Aorta, Insufisiensi Mitral), koarktasio aorta, kelainan sekat jantung (*Ventricle Septal Defect* = *VSD*), fistula arteriovenosa.

II.3. HUBUNGAN ANTARA MIKROALBUMINURIA, HIPERTROPI VENTRIKEL KIRI DAN BERBAGAI FAKTOR RISIKO LAIN

Hubungan antara MA dengan LVH secara langsung belum jelas. Asosiasi antara UAE dan LVM tidak hanya merefleksikan suatu beban tekanan yang abnormal, sebab asosiasi ini tetap ada setelah faktor tekanan darah disingkirkan.² Hal ini menunjukkan sifat alami MA sebagai suatu *integrated risk marker* dan membuat dugaan adanya pengaruh langsung dari jantung terhadap UAE. Kandidat untuk hal ini ialah *natriuretic peptide*, suatu hormon natriuretik dan albuminurik yang dihasilkan lebih banyak bila terjadi hipertropi ventrikel, tentunya hal ini merupakan suatu hipotesis yang masih perlu dikonfirmasi.² Pada hipertensi esensial non DM ada beberapa mekanisme yang dapat menyebabkan terjadinya MA dan LVH baik secara sendiri-sendiri maupun bersamaan. Bagaimanapun kaitan antara MA dan LVH (yang merupakan suatu petanda dan atau faktor risiko tersendiri bagi kejadian-kejadian klinis pada hipertensi tanpa terkait besarnya tekanan darah), dalam hubungan yang independen dengan tekanan darah, kekuatan MA dalam memprediksi morbiditas dan mortalitas tetap harus diperhatikan.²⁴

Individu-individu hipertensi dengan MA memiliki manifestasi berbagai kelainan biokimia dan hormonal yang berpotensi patogenik, sehingga pasien-pasien hipertensi tersebut memiliki insidensi yang lebih besar untuk kejadian-kejadian kardiovaskuler dan penurunan fungsi ginjal dibandingkan dengan pasien-pasien dengan UAE yang normal.¹⁶ Pada individu-individu ini seringkali didapatkan sekelompok faktor risiko yang meliputi resistensi insulin, sensitifitas terhadap garam, hipertensi dan dislipidemia. Bagaimana semua hal ini saling terkait masih tidak jelas, tetapi diduga didasari oleh disfungsi sel endotel.⁵⁸ MA saat ini dianggap sebagai suatu *integrated marker* untuk risiko kardiovaskuler pada populasi hipertensi esensial.²

Pada pasien-pasien hipertensi diduga hiperinsulinemia, kerusakan ginjal dan kardiovaskuler terjadi / berkembang secara paralel. Prevalensi resistensi insulin pada Gangguan Toleransi Glukosa (GTG) 66%, pada DM tipe 2 sebesar 84%, pada hiperkolesterolemia 53,5%, pada HDL rendah 88,1%, pada hiperurisemia 62,8%. Pada hipertensi esensial non DM didapatkan resistensi insulin sebanyak 27%⁵⁹ sampai 58%⁶⁰ dan terutama didapatkan pada mereka dengan MA.⁶¹ Insulin dapat menyebabkan aterosklerosis melalui efeknya terhadap tekanan darah dan metabolisme lipid, selain itu juga dapat merubah hemodinamik glomerulus (baik langsung atau tak langsung) melalui katekolamin, angiotensin II, glukagon dan sodium.⁶² Beberapa mekanisme patofisiologis yang dapat menerangkan peranan MA dalam terjadinya penyakit aterosklerosis vaskuler telah diajukan, tetapi sampai saat ini belum ada bukti-bukti yang cukup untuk mendukung salah satu mekanisme tersebut. Mekanisme yang saat ini dianut terutama meliputi trauma lokal pada sel-sel otot polos vaskuler dan sel-sel

endotel pembuluh darah yang mengakibatkan proliferasi sel dan peningkatan permeabilitas vaskuler (lihat tabel 2).²²

Tabel 2. Proses-proses patofisiologis yang terkait dengan mikroalbuminuria (Garg 2002)

Proses lokal

1. Peningkatan tekanan kapiler intraglomeruler
2. Peningkatan lewatnya albumin melalui pori-pori membran glomeruler

Proses sistemik

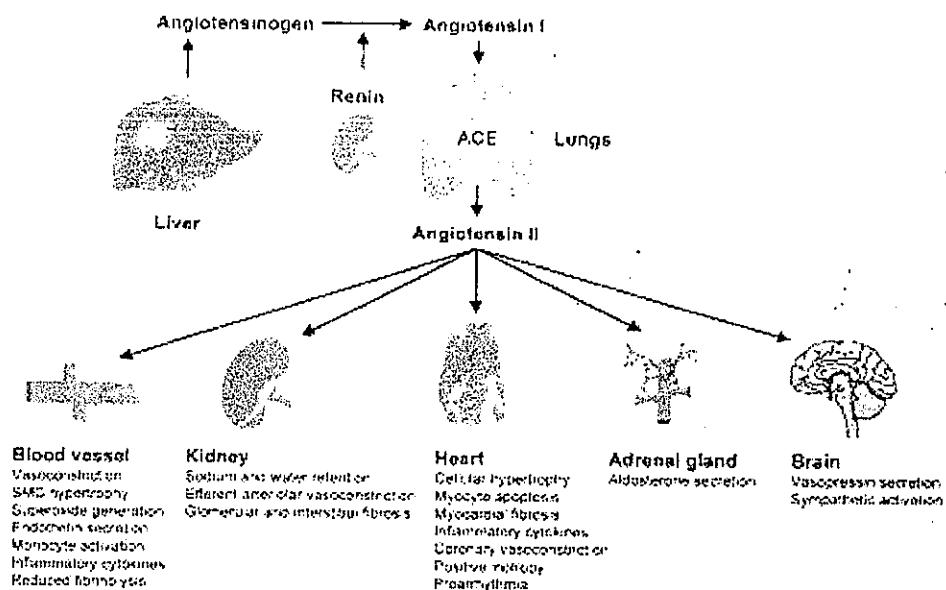
1. Aktivasi mediator-mediator inflamasi
2. Peningkatan *transcapillary escape rate* albumin
3. Disfungsi endotel vaskuler

Mikroalbuminuria dihubungkan dengan sejumlah gambaran sindrom metabolik (sindrom resistensi insulin) yaitu tekanan darah tinggi, hipertrigliseridemia, hiperinsulinemia, HDL yang rendah.⁶³ Defek aksi insulin dikaitkan dengan UAE baik pada populasi DM maupun non DM dengan hipertensi. Mekanisme hubungan antara aksi insulin dan MA sebagian besar masih bersifat spekulatif. Ada 3 hipotesis yang diajukan : teori *co-segregation*, teori *causal relationship*, teori *the same pathogenic factor*. Secara singkat ketiga teori ini menunjukkan bahwa individu-individu dengan diabetes, MA dan hipertensi menunjukkan abnormalitas metabolisme lipid dan intoleransi glukosa yang lebih besar. Hiperinsulinemia dan MA telah terbukti meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler pada populasi yang tidak menderita DM.²²

Penelitian Tomiyama *et al* 1997, menunjukkan adanya hubungan antara LVH, mikroalbuminuria, kebugaran fisik dan keadaan hiperinsulinemia pada pasien-pasien hipertensi ringan dan perbatasan. Diduga hiperinsulinemia akan mengakibatkan LVH, mikroalbuminuria dan gangguan kebugaran fisik melalui kenaikan tekanan darah atau

progresi kerusakan vaskuler, juga karena proliferasi sel-sel otot polos vaskuler yang diinduksi oleh insulin itu sendiri.^{48,64}

Peningkatan aktivitas sistem renin-angiotensin merupakan faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan kerusakan organ dan kejadian serebrokardiovaskuler pada pasien-pasien hipertensi (lihat gambar 4).⁶⁵ Albuminuria tampaknya berasosiasi dengan hiperreninemia dan kenaikan angiotensin II.⁶⁶ Banyak pasien dengan MA mungkin secara genetik memiliki predisposisi kadar angiotensin II yang berlebih, ditandai dengan adanya gen *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) DD polymorphic*, suatu kondisi yang melibatkan peningkatan kadar ACE baik di sirkulasi maupun di jaringan.^{67,68} Lebih lanjut, kombinasi genotipe yang tidak menguntungkan dari faktor-faktor kunci pada sistem renin-angiotensin (*Angiotensin II Converting Enzyme*, angiotensinogen, reseptor AT1) telah didapatkan dalam jumlah lebih besar pada pasien-pasien MA.⁶⁹ Meski tak langsung, bukti peranan angiotensin II dalam terjadinya MA ditunjukkan oleh efek anti-albumin yang lebih kuat yang didapat dengan obat ACE *Inhibitor* dibandingkan obat antihipertensi lain.⁷⁰ Angiotensin II (AII) sendiri juga mempengaruhi produksi *endothelin* (ET), yang menyebabkan konstriksi dan proliferasi otot polos pembuluh darah.⁷¹ AII merupakan vasokonstriktor yang kuat dan menyebabkan pertumbuhan otot polos vaskuler, sel glomerular dan mesangial. Penurunan tekanan darah dan vasodilatasi arteriola eferen yang disebabkan oleh penurunan angiotensin II akan mengurangi tekanan glomerular, hiperfiltrasi dan UAE.



Gambar 4. Peranan sistem renin-angiotensin dalam kerusakan organ target (Givertz MM 2001)

Pengurangan pertumbuhan mesangial dan vaskuler yang secara langsung disebabkan penurunan AII dan tak langsung oleh penurunan tekanan darah akan mencegah kerusakan ginjal, progresi MA dan kerusakan vaskuler sistemik.²³ AII selain berefek vasokonstriksi langsung, juga berinteraksi dengan radikal O_2 dan *Nitric Oxide* (NO). Efek vasokonstriksi AII naik bila NO rendah dan hilang efeknya bila diberi vitamin C.⁷¹

Angiotensin II melalui reseptor AT1 memainkan peranan penting dalam kejadian hipertrofi, karena hormon ini dapat secara langsung memicu kejadian-kejadian molekuler pada awal tumbuh-kembang jantung⁷², sintesisnya mengalami peningkatan pada miokard yang mengalami hipertrofi⁷³, dan tampaknya juga diperlukan untuk

pertumbuhan myosit neonatal in vitro.⁷⁴ Dari beberapa penelitian hipertropi eksperimental belakangan ini tampaknya Angiotensin II bukan satu-satunya faktor yang berpengaruh dalam kejadian hipertropi akibat *overload*.^{75,76}

Hubungan erat antara UAE dengan tekanan darah tampaknya merefleksikan tingginya beban hemodinamik yang berlangsung lama. Makin tinggi nilai UAE berasosiasi dengan makin besarnya massa jantung dan peningkatan minimal tahanan vaskuler lengan (keduanya merupakan indeks proses restrukturisasi kardiovaskuler jangka panjang akibat hipertensi).⁷⁷ Meski korelasi MA dengan tekanan darah bermakna secara statistik, besarnya tekanan darah hanya sedikit menentukan (15-30%) keseluruhan variabilitas UAE. Hal ini konsisten dengan sifat alamiah MA sebagai *integrated risk marker* yang sensitif terhadap beberapa faktor terpisah seperti hipertropi jantung, status metabolik dan kebiasaan merokok.²

Meski kadar MA pada seseorang sebanding dengan beratnya kenaikan tekanan sistolik, diastolik dan *mean blood pressure*, baik yang diukur di klinik atau 24 jam secara ambulator, namun UAE cenderung menunjukkan asosiasi yang lebih kuat dengan tekanan sistolik daripada diastolik. Data lain juga menunjukkan asosiasinya dengan tekanan nadi yang lebih lebar, yang berkorelasi kuat dengan tekanan sistolik. Kenaikan tekanan sistolik merupakan prediktor terbaik MA pada beberapa penelitian prospektif.^{78,79} Karena tekanan sistolik dan tekanan nadi memprediksi penyakit kardiovaskuler pada hipertensi⁸⁰ dan keduanya merefleksikan penurunan *compliance* arteri dan proses aterosklerotik yang lebih lanjut⁸¹, data yang ada mungkin

mencerminkan adanya suatu hubungan langsung antara MA dengan penyakit makro dan mikrovaskuler.¹

Dislipidemia dan MA sering terdapat bersamaan pada populasi hipertensi esensial.⁸² Di antara individu-individu diabetik dan non diabetik dengan hipertensi esensial, MA diasosiasikan dengan peningkatan kolesterol total serum dan penurunan kolesterol HDL serum. Asosiasi yang paling konsisten ialah antara MA dengan HDL yang rendah.²² Ada beberapa hipotesis untuk hal ini, antara lain diduga terkait dengan diet dan atau berat badan, pendapat lain mengatakan peningkatan kadar lipoprotein serum terjadi karena hilangnya protein lewat urin, beberapa penelitian menunjukkan peranan hiperlipidemia dalam glomerulosklerosis dan perjalanan penyakit ginjal.¹⁶

Endotel menghasilkan komponen-komponen matriks ekstraseluler dan berbagai protein yang berperan penting pada fungsi ginjal dan vaskuler. Gangguan fungsi vasodilator dan antitrombotik dari endotel yang normal merupakan faktor utama aterogenesis, sehingga gangguan permeabilitas endotel mungkin merupakan awal terjadinya MA pada populasi umum, hipertensi dan DM.⁴⁶ Disfungsi endotel tampaknya memainkan peranan penting dalam aterosklerosis dan glomerulosklerosis non DM. Peningkatan permeabilitas endotel menyebabkan partikel-partikel lipoprotein aterosklerotik (LDL teroksidasi dan lainnya) menembus dinding pembuluh darah dan memicu pembentukan plak aterosklerotik.^{1,22,46} Peningkatan faktor von Willebrand yang menandakan adanya disfungsi endotel dibuktikan pada populasi dengan hipertensi esensial maupun DM tipe 2 dengan MA.⁴⁶ Adanya penurunan komponen-komponen (baik yang tergantung maupun tak tergantung endotelium) saat dilatasi arteri brakialis

yang *flow-mediated* menunjukkan bahwa MA mungkin lebih merefleksikan suatu perturbasi endotel non spesifik daripada suatu kelainan spesifik vasodilatasi yang diperantarai NO.⁸³ Indeks biokimia lain dari disfungsi endotel meliputi peningkatan kadar Angiotensin II, *tissue Plasminogen Activator* plasma, dan profil trombotik (termasuk *Plasminogen Activator Inhibitor-1* dan Endothelin).⁴⁶ Kesimpulannya, disfungsi endotel tampaknya memainkan peran kunci pada glomerulosklerosis (non DM), genesis MA, sensitifitas insulin dan aterosklerosis.²²

Dihipotesiskan peningkatan transport albumin transvaskuler yang disertai dengan peningkatan transport lipoprotein ke dinding pembuluh darah dapat menimbulkan aterosklerosis.¹ MA merupakan tanda kerusakan endotel ginjal dan vaskuler perifer, sedangkan proteinuria menandakan adanya kelainan glomeruler atau tubulointerstisial. Albuminuria dihubungkan dengan kerusakan organ target dan terdapat lebih banyak pada penderita risiko tinggi sedangkan MA dikaitkan dengan disfungsi endotel umum yang menyebabkan progresifitas aterosklerosis.⁸⁴

Beberapa peneliti mendapatkan hasil yang tidak seragam mengenai asosiasi antara MA dengan LVH, diantaranya dapat dilihat pada tabel 3 berikut.

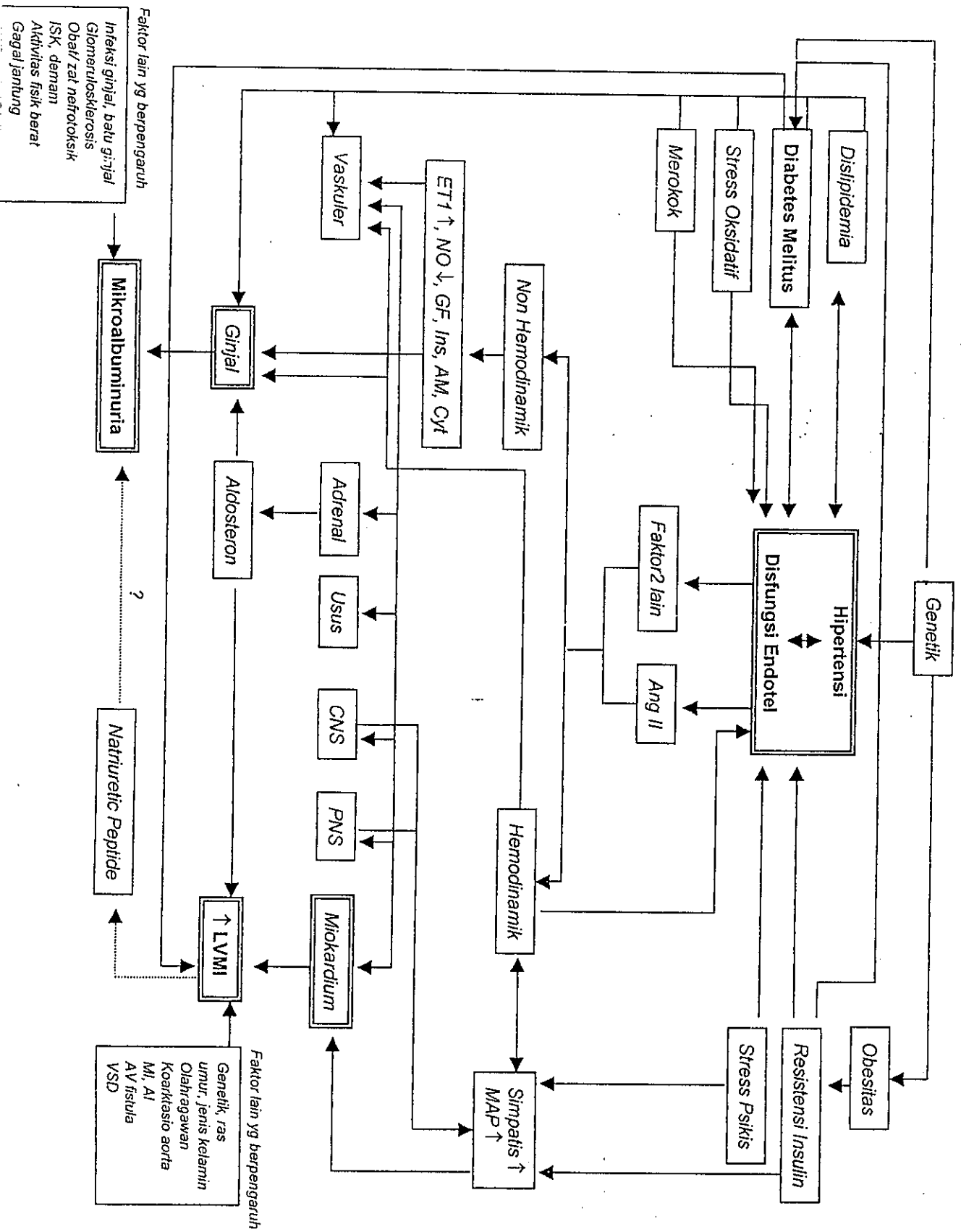
Peneliti – tahun	n	MA %	LVH by.. %	OR	r	P
Calvino J <i>et al</i> 1999 (8)	319	40%	Echo ?		0,36	P<0,001
Wachtell K <i>et al</i> 2002 (86)	8029	23%	EKG 29%	1,6		P<0,001
Gerstein HC <i>et al</i> 2000 (21)	5708	14,7%	Echo 8,1%	1,76		P<0,005
Bulatov VA <i>et al</i> 2001 (11)	74	5,4%	EKG ?		0,23	0,045
Tsioufis CP <i>et al</i> 2002 (87)	249	47,8%	Echo 32%		0,46	P<0,001
Grandi AM <i>et al</i> 2001 (13)	87	32%	Echo 31%		0,27	0,012

Keterangan : ? = tidak dijelaskan

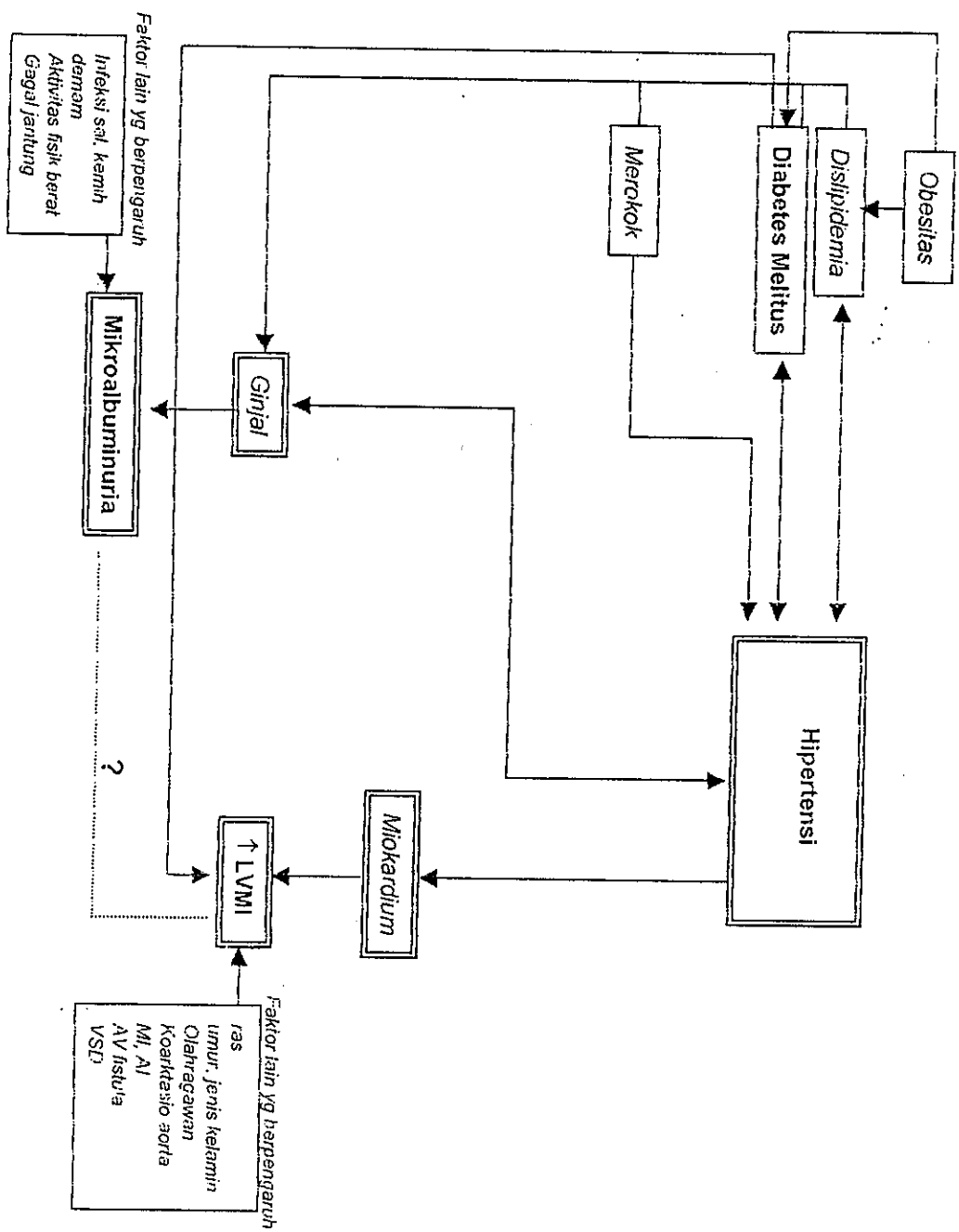
Tabel 3. Beberapa penelitian tentang asosiasi MA dan LVH pada populasi hipertensi esensial

Sebagian besar penelitian yang pernah dilakukan mengenai kaitan antara MA dengan LVH umumnya menggunakan batasan MA dari bidang diabetes dan alat ekokardiograf untuk mendeteksi ada tidaknya LVH. Penelitian LIFE⁸⁶ mendapatkan prevalensi MA relatif kecil (23%) antara lain karena dipakai batasan MA yang tinggi ($ACR > 3,5$ mg/mmol). Penelitian LIFE juga menggunakan EKG (yang kurang sensitif dan spesifik dibanding ekokardiografi) untuk menentukan ada tidaknya LVH. Penelitian Bulatov dan rekan-rekan¹¹ yang juga menggunakan EKG sebagai tolok ukur peningkatan LVMI, mendapatkan asosiasi antara MA dan LVM yang tidak sebaik hasil penelitian LIFE. Penelitian-penelitian lain yang menggunakan ekokardiografi, umumnya mendapatkan adanya asosiasi antara MA dengan LVH maupun peningkatan LVMI, kecuali hasil Pontremoli R *et al* pada penelitian MAGIC dan Palatini P *et al* pada penelitian HARVEST yang dilakukan pada pasien hipertensi *white coat*.^{7,85}

II.4. BAGAN KERANGKA TEORI



11.5. BAGAN KERANGKA KONSEP



II.6. Hipotesis Penelitian

Ada hubungan antara mikroalbuminuria dengan indeks massa ventrikel kiri pada pasien hipertensi esensial non diabetik.

BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN :

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan rancangan belah lintang.

III.2. TEMPAT DAN WAKTU

Tempat : Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr Kariadi, Semarang

Waktu : Pebruari 2003 - selesai

III.3. POPULASI DAN SAMPEL

Populasi : Penderita hipertensi esensial yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr Kariadi, Semarang

Besar sampel :

Dihitung berdasarkan rumus :

$$N = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln [(1+r)/(1-r)]} \right]^2 + 3$$

Keterangan :

α : tingkat kemaknaan, digunakan 5% $\rightarrow Z\alpha = 1,96$

r : perkiraan koefisien korelasi $\rightarrow 0,5$

β : kekuatan penelitian, ditetapkan 10% $\rightarrow Z\beta = 1,282$

Berdasarkan perhitungan di atas, diperoleh jumlah sampel sebesar :

$N = 38$ responden

III.4. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

Kriteria inklusi :

1. Penderita hipertensi esensial yang belum pernah berobat sebelumnya atau bebas pengobatan hipertensi dalam 1 tahun terakhir
2. Bersedia sebagai responden dan telah menandatangani *informed consent*

Kriteria eksklusi :

1. Demam
2. Aktivitas fisik berat
3. DM
4. Infeksi saluran kemih
5. Renal insufisiensi
6. Urinalisis yang abnormal
7. Gagal jantung
8. Kelainan katup jantung (Insufisiensi Aorta, Insufisiensi Mitral)
9. Koarktasio aorta
10. Kelainan sekat jantung (*Ventricle Septal Defect = VSD*)

III.5. CARA KERJA

Penderita yang datang di Poliklinik Penyakit Dalam RSDK dilakukan anamnesis dan pemeriksaan tekanan darah. Bila memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk diikuti dalam penelitian, penderita mengisi *informed consent* dan dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorik yang diperlukan untuk mengetahui adanya demam, DM, insufisiensi renal, ISK, proteinuria, hematuria dan gagal jantung. Selanjutnya penderita diperbolehkan pulang dan diminta datang kembali ke poliklinik 48 jam kemudian (setelah diedukasi agar tidak melakukan aktivitas berat selama 48 jam tersebut).

Untuk mengetahui adanya DM diambil sampel darah vena dan dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (puasa 8-12 jam sebelumnya) dan 2 jam sesudah makan. Kadar kreatinin darah juga diperiksa dari sampel darah vena. Urin sewaktu pagi hari penderita dianalisis, bila ada kecurigaan suatu ISK (adanya piuria dan hematuria secara mikroskopik) yang didukung gejala klinis atau bila proteinuria atau hematuria positif, pasien dikeluarkan dari sampel penelitian. Gagal jantung disingkirkan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik, selain itu ada tidaknya gagal jantung akan tampak pada pemeriksaan ekokardiografi lebih lanjut.

Pada kedatangan yang kedua (48 jam kemudian), dilihat hasil pemeriksaan laboratorium pasien. Bila hasil laboratorium ternyata masuk kriteria eksklusi, pasien dikeluarkan dari sampel penelitian. Selanjutnya pasien-pasien yang masuk sampel penelitian dicatat jenis kelamin, umur dan riwayat merokok melalui pengisian kuesioner. Diperiksa berat badan, tinggi badan, pemeriksaan tekanan darah yang lebih

teliti, suhu tubuh, kadar kolesterol, trigliserid, asam urat darah, rasio albumin:kreatinin urin (urin pagi sewaktu) dan menjalani pemeriksaan ekokardiografi. Bila hasil pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan kelainan fungsi (gagal jantung) dan struktural (katup/sekat jantung), pasien dikeluarkan dari sampel penelitian.

Konsentrasi albumin urin ditentukan dengan pemeriksaan ACR sebagai berikut : Setiap pasien mengumpulkan urin pagi hari yang kedua (*second morning urine*) sebanyak 8 cc, untuk diperiksa rasio albumin:kreatinin urin. Pasien sebelumnya telah disarankan untuk diet biasa dan menghindari aktivitas fisik berat selama 48 jam sebelum pengumpulan urin. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan dengan menggunakan alat *Agilent ImagePoint Hx* dengan transduser 2,5-5 MHz, dibuat mode-M. Dicatat diameter internal LV saat akhir diastolik, tebal septum interventrikel dan dinding posterior saat akhir diastolik. Selanjutnya dengan rumus dari *Penn Convention* dihitung LV *mass* dan LV *mass index*.

III.6. ANALISIS DATA

Seluruh data yang didapat akan dilakukan *data cleaning*, tabulasi dan *data entry*. Selanjutnya seluruh data akan dianalisis secara deskriptif dan uji hipotesis. Pada analisis deskriptif, variabel-variabel yang berskala kontinyu akan dinyatakan sebagai rerata dan simpang baku, sedangkan data-data yang bersifat kategorial akan dinyatakan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persen. Data mikroalbuminuria akan dianalisis sebagai variabel kontinyu dengan transformasi log ACR. Untuk mengetahui adanya hubungan antara mikroalbuminuria (log ACR) dengan LVMI (skala kontinyu), akan

dilakukan uji korelasi *Pearson*. Uji korelasi ini juga dikerjakan untuk mengetahui hubungan antara MA (log ACR) dengan tekanan darah dan berbagai parameter lainnya. Seluruh data akan dianalisis dengan program paket statistik komputer SPSS versi 10.0. Batas derajat kemaknaan adalah apabila $P \leq 0,05$, dengan 95% interval kepercayaan.

III.7. DEFINISI OPERASIONAL

1. Jenis kelamin : dibedakan laki-laki dan wanita, sesuai keterangan jenis kelamin yang tertera di kartu tanda pengenal.
2. Usia : dinyatakan dalam tahun. Ditentukan berdasarkan anamnesis atau sesuai dengan yang tertera di kartu tanda pengenal.
3. Kebiasaan merokok : dibedakan perokok (termasuk bekas perokok) dan bukan perokok, ditentukan berdasarkan anamnesis. Digunakan kriteria *American Thoracic Society* (ATS), sebagai berikut:

Perokok : orang yang telah merokok lebih dari 20 batang bungkus pertahun atau 1 batang rokok perhari selama 1 tahun dan masih merokok sampai 1 tahun terakhir.

Bekas perokok : perokok yang telah berhenti merokok sekurang-kurangnya pada 1 bulan terakhir.

Bukan perokok : orang yang tidak pernah merokok atau kurang dari 100 batang rokok selama hidupnya.

4. Berat badan : diukur dengan cara pasien tanpa alas kaki, memakai pakaian yang tipis, tidak membawa barang/ beban apapun, berdiri di atas timbangan injak yang

- sudah ditera, yang khusus untuk mengukur berat badan manusia. Hasil dicatat dalam satuan kilogram (kg).
5. Tinggi badan : diukur dengan cara pasien tanpa alas kaki, berdiri tegak dengan kedua tumit rapat, membelakangi tongkat pengukur yang sudah ditera dan khusus untuk mengukur tinggi badan manusia. Hasil dicatat dalam satuan meter (m).
 6. Luas permukaan tubuh : diukur berdasarkan tinggi badan dan berat badan, dilihat dari nomogram luas permukaan tubuh. Hasil dicatat dalam satuan meter persegi (m^2). Nomogram luas permukaan tubuh dapat dilihat pada lampiran.
 7. IMT dihitung dengan rumus $BB \text{ (kg)} / TB^2 \text{ (m}^2\text{)}$
 8. Suhu tubuh : ditentukan demam atau tidak demam, dengan cara memeriksa suhu tubuh melalui termometer air raksa yang diletakkan di aksila selama 10 menit. Dinyatakan demam bila angka di termometer air raksa menunjukkan suhu tubuh $> 37,2^\circ C$.
 9. Aktivitas fisik berat : setiap aktivitas fisik yang memerlukan tenaga ekstra, memakan banyak kalori, yang dapat menyebabkan kelelahan, berdebar-debar, nafas memburu dan banyak mengeluarkan keringat. Contoh : Bekerja menarik becak, kuli angkut di pasar, Olahraga lari, renang, angkat berat, senam aerobik, dll.
 10. DM: Digolongkan DM bila didapatkan gejala klinis DM yang khas (poliuri, polidipsi, polifagi, berat badan menurun) dan hasil GDS $\geq 200\text{mg/dl}$ atau hasil kadar gula darah puasa (minimal 8 jam) $\geq 126\text{mg/dl}$ atau kadar gula darah dua jam sesudah makan $\geq 200\text{mg/dl}$.⁸⁸

11. Infeksi saluran kemih : disingkirkan melalui anamnesis dan pemeriksaan analisis urin sewaktu pagi hari. Bila ada kecurigaan suatu ISK (adanya piuria dan hematuria secara mikroskopik) yang didukung gejala klinis atau bila proteinuria atau hematuria positif, pasien dieksklusi.
12. Renal insufisiensi : digunakan batasan kreatinin darah $> 1,3 \text{ mg/dL}$.⁸⁹
13. Proteinuria : Penentuan ada tidaknya proteinuria dilakukan melalui pemeriksaan analisis urin sewaktu pagi hari. Dinyatakan sebagai proteinuria bila hasil urinalisis menunjukkan adanya protein lebih besar atau sama dengan derajat positif 1 secara mikroskopis atau $\geq 30 \text{ mg/dL}$
14. Hipertensi. ialah keadaan tekanan darah sistolik $\geq 140 \text{ mmHg}$ dan diastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$. Pengukuran tekanan darah dilakukan dengan sphigmomanometer air raksa, 5 menit setelah pasien duduk tenang, dipasang manset yang sesuai ukuran lengan dewasa ($12,5 \times 40 \text{ cm}$) di 1/3 distal lengan bawah. Bunyi Korotkoff yang pertama kali terdengar (phase I) dianggap tekanan darah sistolik dan hilangnya bunyi Korotkoff (phase V) merupakan kriteria untuk tekanan darah diastolik. Tekanan darah sistolik dan diastolik dibaca sampai ketepatan 2 mmHg. Hasil pengukuran tekanan darah sistolik dan diastolik diulang 3 kali dengan tenggang waktu 5 menit. Besarnya tekanan darah dari tiga kali pengukuran tadi dibuat reratanya. Pengukuran tekanan darah kembali diulang pada jarak 1 minggu kemudian. Hasil tekanan darah sistolik dan diastolik dari dua kesempatan itu dibuat reratanya dan dicatat sebagai suatu variabel kontinyu.

15. Hipertensi esensial (hipertensi primer) ialah keadaan hipertensi yang tidak diketahui sebabnya, dan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik tidak didapatkan kecurigaan adanya penyebab hipertensi lainnya (hipertensi sekunder).
16. Mikroalbuminuria dinilai menggunakan rasio albumin:kreatinin urin dari urin kedua pagi hari (*second morning urine*) yang dikumpulkan saat penderita datang di poliklinik sebelum jam 9 pagi. Konsentrasi albumin urin ditentukan dengan metode standar (metode turbidimetri) dengan alat *Hitachi 717 Analyser*. Kreatinin urin dianalisis melalui reaksi *Jaffe* tanpa deproteinisasi lalu dikuantifikasi dengan metode fotometri menggunakan alat yang sama. Hasilnya menggunakan satuan $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin, dan dicatat sebagai suatu variabel kontinyu. Batasan mikroalbuminuria (ACR) pada penelitian ini adalah 20-200 $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin.²
17. Untuk pemeriksaan nilai kolesterol total, kolesterol-HDL, kolesterol-LDL, asam urat dan trigliserid diambil sampel dari darah vena. Sampel darah diperiksa dengan cara spektrofotometri menggunakan alat *Hitachi 717 Analyser*. Dikatakan dislipidemia bila kolesterol total $\geq 200\text{mg}/\text{dL}$, kolesterol HDL $\leq 45\text{mg}/\text{dL}$, kolesterol LDL $\geq 130\text{mg}/\text{dL}$, trigliserid $\geq 200\text{mg}/\text{dL}$.
18. Gagal jantung : ditentukan ada atau tidak, berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan ekokardiografi.
19. Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan di Unit Penyakit Jantung RSDK dengan alat *Agilent ImagePoint Hx* dengan transduser 2,5 – 5 MHz.
- Kelainan sekat jantung VSD : bila dari pemeriksaan fisik didapatkan bising jantung yang sesuai dengan kelainan sekat VSD, dan secara ekokardiografi maupun *color*

flow imaging terlihat adanya kebocoran di sekat antar ventrikel sehingga mengakibatkan pencampuran darah antar ruang jantung yang tidak semestinya.

Kelainan katup jantung (AI,MI) : bila dari pemeriksaan fisik didapatkan bising jantung yang sesuai dengan kelainan katup AI dan atau MI, dan secara ekokardiografi, *color Doppler* maupun *color flow imaging* terlihat adanya kelainan di katup aorta / mitral sehingga mengakibatkan regurgitasi aliran darah yang melewati katup tersebut.

20. LVM diukur dengan rumus menurut *Penn Convention*.

$$\text{LVM} = 1,04 \{(\text{LVID} + \text{PWT} + \text{ST})^3 - \text{LVID}^3\} - 13,6$$

LVID = diameter internal ventrikel kiri saat diastolik

PWT = tebal dinding posterior ventrikel kiri saat diastolik

ST = tebal septum interventrikuler saat diastolik

LVMI = LVM dibagi luas permukaan tubuh. Hasil dicatat sebagai skala kontinyu.

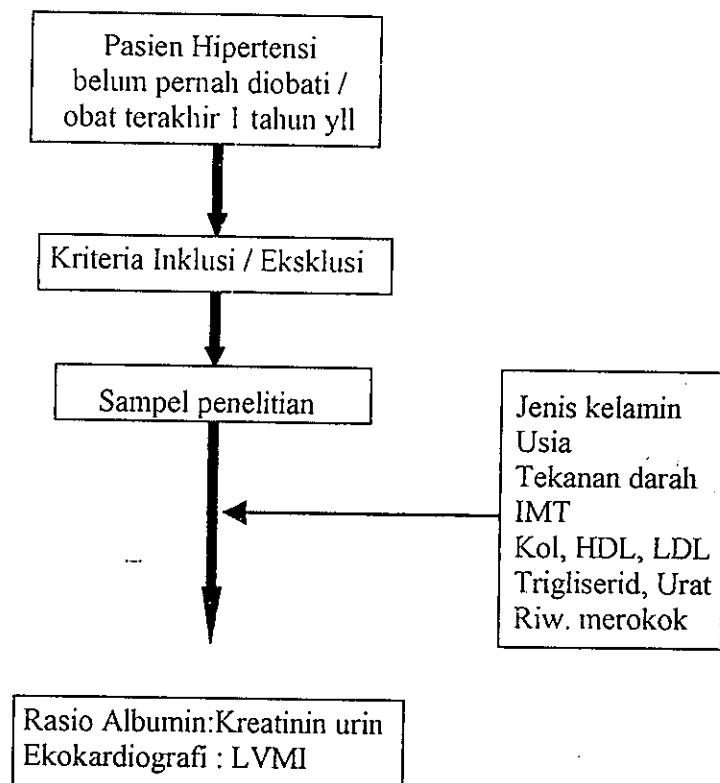
Peningkatan LVMI bila $>116\text{g/m}^2$ untuk laki-laki dan 104g/m^2 untuk wanita.^{53,54}

III.8. BAHAN DAN ALAT

1. Buku dan alat tulis
2. Timbangan berat badan merk Schoenle
3. Alat pengukur tinggi badan merk Schoenle
4. Meja dan kursi pemeriksaan
5. Stetoskop merk Riester
6. Sphigmomanometer air raksa merk Riester-Nova

7. Alat injeksi steril untuk mengambil sampel darah penderita
8. Botol-botol steril untuk sampel urin dan darah.
9. Alat dan reagen untuk mengukur rasio albumin:kreatinin urin
10. Alat dan reagen untuk pemeriksaan gula darah, ureum, kreatinin, kolesterol (total, HDL, LDL), asam urat dan trigliserid darah
11. Alat ekokardiograf
12. Kalkulator

III.9. Bagan Alur Penelitian



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Dari 45 subyek yang diperiksa, 7 orang masuk kriteria eksklusi, yaitu 2 orang menderita kelainan katup jantung (AI dan MI), 2 orang menderita DM dan 3 orang dengan hasil urinalisis yang tidak normal (proteinuria dan hematuria). Dengan demikian tersisa 38 subyek yang merupakan sampel penelitian, terdiri atas 16 orang pria dan 22 orang wanita. Rerata umur pria dan wanita tidak jauh berbeda, rerata umur pria adalah 51,0 tahun ($SD=7,01$), sedangkan wanita 50,9 tahun ($SD=6,86$).

Karakteristik fisik kelompok penelitian ditampilkan pada tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik fisik dan tekanan darah subyek penelitian hipertensi esensial non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Variabel	Rerata	Median	SD
Berat Badan			
(kg)	62,3	60	(11,48)
Tinggi Badan			
(cm)	158,3	158	(7,55)
Index Massa			
Tubuh	24,7	24,3	(3,14)
Sistolik			
(mmHg)	159,9	160,0	(12,27)
Diastolik			
(mmHg)	99,6	100,0	(8,00)

Dari nilai rerata IMT yang tampak pada tabel 4 menunjukkan adanya preobesitas ($IMT \geq 23$). Berdasarkan kategori derajat obesitas, dijumpai 9 subyek (23.7%) tidak menderita obesitas, 15 orang (30,5%) dengan preobesitas, 6 orang (15,8%) obesitas derajat I dan 8 orang (21,1%) dengan obesitas derajat 2. Rerata tekanan darah sistolik maupun diastolik masuk ke dalam hipertensi stadium I (sesuai kriteria JNC VI). Berdasarkan kategori derajat tekanan darah sistolik dijumpai masuk stadium I sebanyak 15 orang (39.5%), stadium II sebanyak 20 orang (52.6%) dan stadium III sebanyak 3 orang (7.9%). Kecenderungan yang sama juga dijumpai pada tekanan darah diastolik. Berdasarkan kategori derajat tekanan darah diastolik, dijumpai 11 orang (28.9%) masuk stadium I, 21 orang (55.3%) masuk stadium II dan 6 orang (15.8%) masuk hipertensi stadium III.

Hasil pemeriksaan laboratoris profil lipid darah ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik laboratorik profil lipid subyek penelitian penderita hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Variabel	Rerata	Median	SD
Kolesterol darah (mg/dL)	212.1	207	(34.46)
HDL darah (mg/dL)	48.8	48.3	(12.33)
LDL darah (mg/dL)	128.3	124.0	(34.14)
Trigliserida (mg/dL)	182.6	140.0	(132.67)

Data pada tabel 5 menunjukkan secara umum adanya dislipidemia yang ditunjukkan oleh hiperkolesterolemia, sedangkan kadar HDL, LDL dan trigliserida darah masih dalam batas normal.

Kejadian dislipidemia berdasarkan kategori batas nilai normal untuk kolesterol, HDL, LDL dan trigliserida, ditampilkan pada tabel 6. Data pada tabel 6 menunjukkan 24 orang (63,2%) dengan hiperkolesterolemia. Kadar HDL rendah didapatkan pada 15 orang (39,5%), kadar LDL yang melebihi normal terdapat pada 18 orang (47,4%) dan kadar trigliserida yang tinggi didapatkan pada 11 orang (38,9%).

Tabel 6. Distribusi frekuensi dan proporsi dislipidemia pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Variabel	N (%)
Kolesterol Total	
Normal	14 (36.8)
Hiperkolesterolemia	24 (63.2)
HDL	
Normal	23 (60.5)
Dislipidemia	15 (39.5)
LDL	
Normal	20 (52.6)
Dislipidemia	18 (47.4)
Trigliserida	
Normal	27 (71.1)
Dislipidemia	11 (28.9)

Karakteristik jantung subyek penelitian berdasarkan gambaran ekokardiografi ditampilkan pada tabel 7

Tabel 7. Karakteristik jantung berdasarkan gambaran ekokardiografi subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Variabel	Rerata	Median	SD
LVIDD	4.4	4.37	(0.60)
LVPWD	1.0	0.97	(0.19)
IVSD	1.1	1.08	(0.30)
Left Ventricle Mass	177.2	175.51	(63.09)
Left Ventricle Mass Index	105.5	106.93	(34.27)

Berdasarkan data pada tabel 7, secara keseluruhan nilai rerata LVMI adalah 105.5 g/m². Distribusi frekuensi peningkatan LVMI dan nilai LVMI pada subyek pria dan wanita ditampilkan pada tabel 8.

Tabel 8. Distribusi frekuensi peningkatan LVMI dan nilai LVMI pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Jenis Kelamin	Left Ventricle Mass Index	
	Normal Rerata (SD)	Meningkat Rerata (SD)
Pria	86,6 (SD=21,4) n= 8	130,7 (SD=12,1) n=8
Wanita	77,9 (SD=15,1) n=13	139,8 (31,6) n=9

Dari seluruh subyek penelitian terdapat 17 orang (44,7%) dengan LVMI yang meningkat, terdiri dari 8 orang (21,1%) pria dan 9 orang (23,6%) wanita. Tidak ada perbedaan bermakna untuk jenis kelamin terhadap nilai LVMI.

Tabel 9. Hasil pemeriksaan laboratoris fungsi ginjal dan ACR subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Variabel	Rerata	Median	SD
Ureum darah (mg/dL)	25.5	24.0	(9.38)
Kreatinin darah (mg/dL)	1.0	0.95	(0.28)
Asam Urat darah (mg/dL)	6.2	6.1	(1.99)
<i>Albumin Creatinin Ratio</i> ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	13.8	12.8	(9.37)

Data pada tabel 9 menunjukkan bahwa rerata kadar ureum dan kreatinin darah masih dalam batas normal. Rerata nilai ACR adalah 13,8 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (SD=9,37). Kejadian mikroalbuminuria dijumpai pada 10 orang (26,3%) subyek penelitian (berdasarkan batasan ACR antara 20-200 $\mu\text{g}/\text{mg}$).

Distribusi frekuensi kejadian mikroalbuminuria dan kadar mikroalbumin urin ditampilkan pada tabel 10.

Tabel 10. Distribusi frekuensi kejadian mikroalbuminuria dan kadar mikroalbumin urin pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Jenis Kelamin	Status Mikroalbumin	
	Normal Rerata (SD) n	Mikroalbuminuria Rerata (SD) n
Pria	13,9 (SD=7,1) n= 14	34,5 (SD=2,12) n=2
Wanita	8,1 (SD=4,96) n=17	24,8 (6,72) n=7

Hasil uji korelasi antara (log) ACR (mg/g) dengan parameter klinis, laboratoris dan radiologis ditampilkan pada tabel 11.

Data pada tabel 11 menunjukkan bahwa ACR mempunyai korelasi positif derajat sedang ($r=0,529$) yang bermakna dengan LVMI ($p=0,001$). Hal ini berarti semakin tinggi LVMI maka nilai ACR juga akan semakin tinggi (lihat gambar 8)

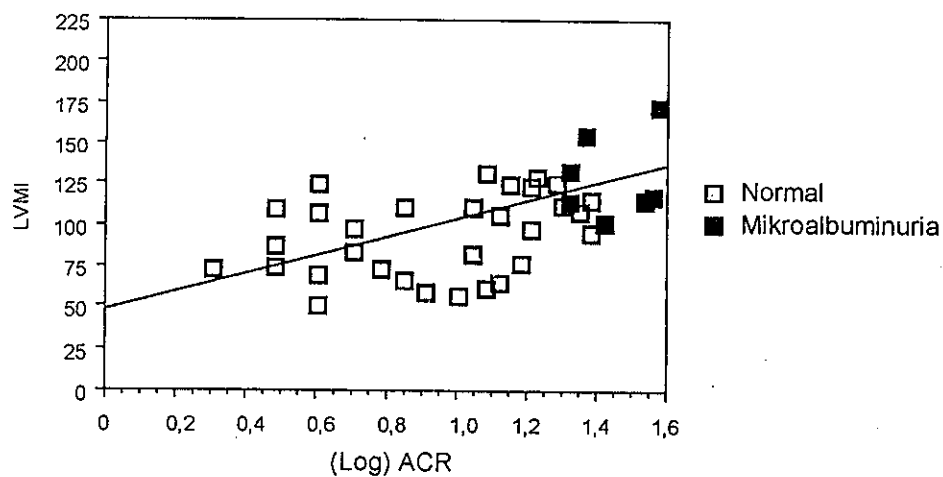
Tabel 11. Koefisien korelasi (r) antara berbagai parameter yang diperiksa dengan (log) ACR pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Parameter yg diperiksa	r^\dagger	95% Interval Kepercayaan	P
Umur (tahun)	0,554	0,3 s/d 0,7	< 0,001*
Sistolik (mmHg)	0,492	0,2 s/d 0,7	0,002*
Diastolik (mmHg)	0,316	0,0 s/d 0,6	0,05*
LVMI	0,529	0,3 s/d 0,7	0,001*
Kolesterol darah (mg/dL)	- 0,112	- 0,4 s/d 0,2	0,5
HDL darah (mg/dL)	- 0,099	- 0,4 s/d 0,2	0,6
LDL darah (mg/dL)	- 0,053	- 0,4 s/d 0,3	0,8
Trigliserida (mg/dL)	- 0,064	- 0,4 s/d 0,3	0,7
Ureum darah (mg/dL)	0,081	- 0,2 s/d 0,4	0,6
Kreatinin darah (mg/dL)	0,235	- 0,1 s/d 0,5	0,2
Asam Urat (mg/dL)	0,202	- 0,1 s/d 0,5	0,2

† Koefisien korelasi Pearson

* Bermakna

Data pada tabel 11 juga menunjukkan adanya korelasi positif derajat baik yang bermakna antara (log)ACR dengan umur ($r = 0,554$, $p < 0,001$). Antara (log)ACR dengan tekanan sistolik dijumpai korelasi derajat sedang yang bermakna ($r = 0,492$, $p = 0,002$) dan didapatkan korelasi derajat rendah yang tak bermakna antara (log)ACR dengan tekanan diastolik ($r = 0,316$, $p = 0,053$). Antara (log)ACR dengan parameter laboratoris lipid darah dijumpai korelasi negatif yang tidak bermakna ($p > 0,05$).



Gambar 8. Diagram sebar hubungan antara (log)ACR dengan LVMI pada subyek penelitian (n=38). Garis menunjukkan garis regresi.

Diagram 8 menunjukkan hubungan antara (log)ACR dengan LVMI, selanjutnya dilakukan analisis regresi (tabel 12) untuk mengetahui lebih jauh hubungan antar keduanya.

Tabel 12. Koefisien regresi antara (log) ACR dengan LVMI pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

	b	t	P
Intercept	48,559	3,245	0,0025
Koefisien regresi	55,545	4,008	0,0003

Dengan menggunakan analisis regresi, diperoleh hasil adanya hubungan antara (log)ACR dengan LVMI ($t = 3,245$; $p = 0,0025$). Dengan demikian (log)ACR dapat digunakan untuk memprediksi LVMI. Persamaan prediksi yang dihasilkan adalah :

$$LVMI = 48,559 + 55,545 * (\log)ACR.$$

Distribusi frekuensi status merokok pada subyek penelitian ditampilkan pada tabel 13. Data pada tabel 13 menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara proporsi perokok pada subyek normal dengan mikroalbuminuria ($p=0,9$).

Tabel 13. Distribusi frekuensi status merokok dan kejadian mikroalbuminuria pada subyek penelitian hipertensi non-diabetik di RSDK Semarang (n=38)

Status merokok	Mikroalbuminuria		Total
	Normal n (%)	Mikroalbuminuria n (%)	
Bukan Perokok	26 (81,3)	6 (18,7)	32 (100)
Perokok	5 (83,3)	1 (18,7)	6 (100)
Total	31 (81,6)	7 (18,4)	38 (100)
$\chi^2=0,015$	df=1		p=0,9

BAB V

PEMBAHASAN

Mikroalbuminuria berasosiasi dengan peningkatan risiko morbiditas renal dan kardiovaskuler dan mortalitas oleh sebab apapun pada pasien diabetes, hipertensi, populasi umum dan usia lanjut.² Penyebab pasti yang mendasari mekanisme ini belum diketahui. Beberapa peneliti menduga kebocoran albumin glomeruler ini merefleksikan vaskulopati kapiler akibat proses aterosklerosis menyeluruh. Hilangnya integritas endotel secara umum akan meningkatkan kebocoran molekul-molekul aterogenik transvaskuler.^{1,2,22,84} Disfungsi sistem koagulasi dan fibrinolitik juga telah diperkirakan sebagai jalur penghubung antara mikroalbuminuria dengan penyakit kardiovaskuler.^{2, 22, 46} Mikroalbuminuria juga sering dijumpai pada subyek dengan berbagai faktor risiko aterosklerosis lainnya yang juga terkait dengan peningkatan mortalitas. Pendapat lain menganggap mikroalbuminuria hanya merupakan konsekuensi penyakit kardiovaskuler yang sudah lanjut.^{2,16}

Sampai saat ini belum ada kesepakatan mengenai berbagai hal dalam pengumpulan sampel dan nilai pasti batasan/ definisi “normal”. Definisi konsensus sebelumnya yang didasarkan pada kemampuannya menentukan prognosis nefropati diabetik, tampaknya perlu ditinjau ulang karena tidak cocok untuk populasi non diabetik. Dengan menentukan MA sebagai fenomena “ada atau tidak ada”, nilai epidemiologis dan patofisiologis MA yang lebih kecil atau lebih besar dari batasan itu akan terlewatkan. Seharusnya diperiksa distribusi MA dalam suatu sampel komunitas

yang representatif dan terlepas dari *bias* saat pemilihan sampel. Meskipun demikian, belum dapat dipastikan juga kebenarannya bila “abnormalitas” didefinisikan sebagai nilai di luar persentil ke-95.⁹¹

Penelitian kami mendapatkan nilai rata-rata ACR sebesar 13,8 ug/mg atau setara dengan 1,6 mg/mmol. Bila digunakan batasan MA dari bidang diabetes (dianggap MA bila ACR antara 20-200 μ g/mg atau 2-20 mg/mmol) maka pada penelitian kami didapatkan persentase MA sebesar 26,3% dari seluruh sampel. Hasil ini masih sesuai dengan hasil studi-studi pada populasi hipertensi esensial non DM yang ada selama ini, yang menunjukkan *range* antara 1-56% (5-40%).^{2,22} Prevalensi MA yang bervariasi ini terjadi karena banyak hal yang mempengaruhi kadar albumin urin, seperti variasi harian, cara pengumpulan urin, juga variabilitas dalam metodologi dan biologinya, termasuk bias saat seleksi pasien maupun kriteria inklusi/ eksklusi, berat-ringannya hipertensi, usia, ras, penyakit ginjal yang menyertai, teknik yang digunakan untuk mendeteksi MA dan jumlah sampel dalam penelitian kohort.^{2,22}

Sebagai *gold standard* penentuan mikroalbuminuria ialah mengukur ekskresi albumin dari urin tampung 24 jam, tetapi hal ini lebih sulit dilakukan dan lebih banyak kemungkinan terjadinya kesalahan dalam pengumpulan sampel. Penggunaan tes semi-kuantitatif (*dipstick test*) dalam penentuan MA, yang cenderung overestimasi terhadap konsentrasi albumin urin,^{25,26} mengakibatkan tingginya prevalensi mikroalbuminuria yang dilaporkan beberapa studi berskala besar.^{27,28,29,30} Penentuan rasio albumin:kreatinin urin memiliki keuntungan dalam studi epidemiologi, karena mudah diukur dan memiliki korelasi yang tinggi dengan albumin urin 24 jam. Untuk skrining

MA, pemeriksaan ACR lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan ekskresi albumin urin. (Sensitivitas dan spesifisitas ACR ialah 94% dan 92%, dibandingkan 89% dan 90%).³¹ Telah diketahui bahwa variasi harian MA berkisar antara 31-52% yang dipengaruhi oleh sikap tubuh, aktivitas dan tekanan darah. Variabilitas terkecil adalah urin yang diambil pada pagi hari.¹⁶ Atas dasar beberapa hal di atas, penelitian kami menggunakan metode yang lebih praktis, sudah terbukti menguntungkan dalam studi-studi epidemiologis dan dapat meminimalkan efek variabilitas harian MA, yaitu penetapan konsentrasi albumin dari urin pagi kedua (*second morning urine*) yang distandarisasi dengan ekskresi kreatinin urin saat itu, untuk mendapatkan nilai ACR.

Persentase subyek dengan MA pada *LIFE study* relatif kecil (hanya sebesar 23%), mengingat subyek penelitiannya merupakan populasi yang relatif sudah berusia lanjut dengan diagnosis LVH berdasarkan EKG.⁵³ Kemungkinan penyebab hal ini ialah pengaruh terapi antihipertensi sebelumnya, karena masa bebas obat (*wash out periode*) pada *LIFE study* hanya 1-2 minggu, juga karena digunakan batasan MA yang tinggi (3,5-35 mg/mmol). Untuk mendapatkan hasil yang lebih tepat, subyek penelitian kami dipilih dari para penderita hipertensi yang baru didiagnosis dan tentunya belum pernah minum obat antihipertensi sebelumnya, atau penderita hipertensi yang tidak minum obat antihipertensi apapun dalam waktu 1 tahun terakhir. Hal ini untuk mendapatkan perkiraan yang lebih baik mengenai pengaruh tekanan darah terhadap MA dan LVH. Selain itu juga untuk mencegah kemungkinan pengaruh obat antihipertensi terhadap metabolisme karbohidrat, albuminuria dan remodeling ventrikel.

Nilai batasan referensi untuk MA yang telah menjadi konsensus selama ini diperoleh dari penelitian-penelitian yang dilakukan pada populasi diabetik, yang tentunya determinan terjadinya MA tidak sama benar dengan pada populasi hipertensi esensial non DM. Hasil berbagai penelitian belah lintang dan prospektif menyokong untuk penentuan batasan MA yang lebih rendah untuk mendeteksi peningkatan risiko pada populasi hipertensi esensial non DM. *Copenhagen City Heart Study* mendapatkan nilai $ACR > 0,65$ mg/mmol sudah dapat memprediksi peningkatan risiko kardiovaskuler, *HOPE* mendapatkan nilai 0,5 mg/mmol, Roest *et al* 1 mg/mmol, sedangkan Jensen *et al* mendapatkan nilai $ACR > 1,07$ mg/mmol.² Pada *PREVEND study* nilai UAE yang normal tinggi (10-20 mg/L) berhubungan dengan hipertensi. Juga telah diketahui adanya hubungan kontinyu antara LVM dengan UAE mulai dari tingkat normoalbuminuria pada pasien-pasien hipertensi esensial yang baru didiagnosis.¹¹ Lebih jauh lagi, nilai awal UAE yang masih dalam rentang normal, dapat memprediksi kejadian MA.⁷⁸ Berdasarkan hal-hal di atas, penelitian kami menggunakan batasan mikroalbuminuria (ACR) yang lebih rendah dari yang digunakan pada berbagai penelitian (termasuk *LIFE study*) maupun konsensus ADA. Penelitian kami menggunakan batasan ACR antara 20-200 μ g/mg (setara dengan 2-20 mg/mmol). Batasan ini juga digunakan oleh beberapa peneliti mikroalbuminuria pada populasi hipertensi esensial.^{2,35,47,50} Dengan menggunakan batasan ACR antara 20-200 μ g/mg (2-20 mg/mmol) penelitian kami mendapatkan persentase MA sebesar 26,3% dari seluruh sampel, dengan nilai rata-rata ACR sebesar 13,8 μ g/mg atau setara dengan 1,6 mg/mmol.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar mikroalbuminuria ialah olah raga/ aktivitas fisik berat, infeksi saluran kemih, infeksi ginjal, batu ginjal, glomerulosklerosis, obat/zat nefrotoksik, demam, gagal jantung, perokok, peminum alkohol, hematuria.³⁶ Beberapa keadaan atau penyakit yang dapat mengacaukan penilaian ekskresi albumin dalam urin, sedapat mungkin tidak kami masukkan dalam subyek penelitian, diantaranya demam, aktivitas fisik berat, gagal jantung, renal insufisiensi, hematuria dan proteinuria. Untuk menyingkirkan kemungkinan subyek penelitian menderita infeksi saluran kemih, infeksi ginjal, batu ginjal dan glomerulosklerosis, maka bagi mereka yang hasil urinalisisnya tidak normal tidak diikutkan dalam penelitian ini.

Subyek penelitian kami memiliki rentang usia 41-69 tahun. Hasil uji korelasi *Spearman's* menunjukkan adanya hubungan antara usia dengan (log)ACR. Bakker menyatakan adanya pengaruh umur dan jenis kelamin terhadap ACR.³¹ Hasil penelitian Winocour *et al* pada orang Eropa dan Collins *et al* pada penduduk Nauru di Kepulauan Pasifik menunjukkan adanya hubungan langsung antara MA dengan usia.⁹¹ Jensen *et al*, dalam *Copenhagen City Heart Study*, menunjukkan bahwa MA tetap konstan dengan usia, tidak ada hubungan antara usia dengan ekskresi albumin urin pada rentang usia 30-60 tahun, tetapi hubungan itu terlihat pada pria dengan usia >60 tahun. Hubungan antara usia dengan MA tampaknya terkait dengan *compliance* arteri yang turun dan aterosklerosis.²

Sejauh ini, semua penelitian menemukan adanya kecenderungan tekanan darah yang lebih tinggi pada mereka dengan mikroalbuminuria daripada yang

normoalbuminuria. Bukti ini didapatkan pada semua stadium hipertensi; pada yang berobat teratur, kadang-kadang atau yang tak pernah berobat; pada yang diukur dengan sphigmomanometer di poliklinik maupun yang dengan alat pengukur tensi ambulator selama 24 jam.² Dalam *review* tentang MA tahun 2002, Pedrinelli *et al* menarik kesimpulan bahwa, meskipun kadar MA pada seseorang sebanding dengan beratnya kenaikan tekanan sistolik, diastolik dan *mean blood pressure*, baik yang diukur di klinik atau 24 jam secara ambulator, namun UAE cenderung menunjukkan asosiasi yang lebih kuat dengan tekanan sistolik daripada diastolik.² Hasil penelitian kami juga menunjukkan adanya tingkat korelasi sedang antara MA dengan besarnya tekanan sistolik dan korelasi rendah dengan besarnya tekanan diastolik. Secara keseluruhan, data yang ada mendukung konsep adanya suatu hubungan antara mikroalbuminuria dengan transmisi kenaikan tekanan glomerulus akibat kenaikan tekanan kapiler menyeluruh pada hipertensi.

Beberapa peneliti umumnya mendapatkan adanya asosiasi antara MA dengan LVH maupun peningkatan LVMI, kecuali Pontremoli R *et al* pada penelitian MAGIC dan Palatini P *et al* pada penelitian HARVEST. Penderita hipertensi ringan dan hipertensi *white coat* banyak didapatkan pada kedua penelitian tersebut.^{7,85} Pada penelitian ini, prosedur pengukuran tekanan darah disesuaikan dengan anjuran WHO-ISH, yaitu dilakukan 3 kali pengukuran pada interval kunjungan 1 minggu. Pada masing-masing kunjungan dilakukan 3 kali pengukuran dengan selang waktu 5 menit dan hasilnya dibuat nilai rata-rata. Pengukuran tekanan darah yang dilakukan di poliklinik dan tidak menggunakan alat *Ambulatory Blood Pressure Monitor*, memang

tidak menjamin bahwa sampel penelitian bebas dari *white coat hypertension*. Akan tetapi melihat bahwa lebih dari 70% subyek merupakan hipertensi stadium II dan III, maka diharapkan apabila ada diantara subyek merupakan *white coat hypertension*, persentasenya kecil dan tidak terlalu berpengaruh terhadap hasil penelitian.

Dislipidemia dan MA sering terdapat bersamaan pada populasi hipertensi esensial.⁸² MA diasosiasikan dengan peningkatan kolesterol total serum dan penurunan kolesterol HDL serum. Asosiasi yang paling konsisten ialah antara MA dengan HDL yang rendah.²² Hasil analisis studi AASK yang dipublikasikan tahun lalu bahkan menunjukkan Kolesterol LDL sebagai prediktor albuminuria yang paling kuat.²² Ada beberapa hipotesis mengenai hubungan MA dengan dislipidemia, diduga terkait dengan diet dan atau berat badan, hilangnya protein lewat urin, peranan hiperlipidemia dalam glomerulosklerosis dan perjalanan penyakit ginjal.¹⁶ Berbeda dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya, hasil penelitian kami tidak menunjukkan adanya hubungan statistik yang bermakna antara MA dengan dislipidemia. Kemungkinan hal ini karena pengaruh obat antidislipidemia yang pernah diminum sebelumnya (tidak kami perhitungkan dalam anamnesis) dan atau karena jumlah sampel kami yang sedikit.

Tidak ada mekanisme langsung yang dapat menjelaskan kemampuan alkohol mengubah ekskresi albumin. Pada penelitian ini tak satupun subyek merupakan peminum alkohol. Metcalf *et al* menunjukkan hilangnya pengaruh faktor risiko alkohol terhadap MA setelah kadar trigliserid dikoreksi.⁹² Laporan beberapa peneliti lain juga tidak mendukung keterkaitan alkohol dengan MA.⁹¹

Merokok diduga akan menginduksi hipoksia renal dan pengaruh antioksidannya hingga terjadi disfungsi endotel yang akan mengakibatkan MA. Merokok juga dapat mempengaruhi resistensi insulin maupun MA melalui berbagai mekanisme patogenik yang meliputi aksi insulin tahap awal (seperti transduksi sinyal, transport glukosa dan atau fosforilasi glukosa) atau melalui jalur biokimia lain secara bersamaan.⁹³ Hasil penelitian kami menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara proporsi perokok pada subyek normal dengan mikroalbuminuria ($p=0,9$). Metcalf *et al* menunjukkan hubungan ini hanya bermakna pada mereka yang merokok >10 batang rokok perhari. Hasil penelitian kami juga tidak sama dengan yang didapat Jensen *et al* yaitu ada hubungan antara status merokok dengan MA pada populasi normal maupun aterosklerotik. Kemungkinan ini disebabkan karena jumlah sampel penelitian kami yang kecil, lebih banyak sampel berjenis kelamin wanita (yang tentunya tidak merokok), dan hanya ada 2 subyek (pria) yang merokok lebih dari 10 batang sehari.

Pada penelitian kami, berdasarkan kriteria obesitas untuk orang Asia-Pasifik, didapatkan 14 orang (36,8%) menderita obesitas dan 15 orang (30,5%) menderita *overweight* / pre-obesitas. Terlepas dari faktor tekanan darah, obesitas juga mempengaruhi MA, hanya belum diketahui pasti apakah ini semata merupakan akibat resistensi insulin.^{27,28,46}

Hipertropi ventrikel kiri (*left ventricle hypertrophy* = LVH) merupakan faktor risiko independen untuk kejadian infark miokard dan kematian pada pria dan wanita dengan hipertensi⁵ dan pada individu-individu asimtomatik dengan tekanan darah yang normal.⁴

Wachtell K *et al* pada LIFE study^{53,86} dan Bulatov VA *et al*¹¹ mencoba mencari hubungan antara MA dengan LVH / LVM yang ditentukan berdasarkan EKG. Biaya pemeriksaan EKG standar 12 lead lebih murah, alat lebih tersedia, dan tetap merupakan alat non invasif yang paling banyak digunakan dalam skrining LVH. Meskipun demikian telah diketahui bahwa pemeriksaan ekokardiografi 5-10 kali lebih sensitif daripada EKG dalam mendeteksi LVH. Dengan EKG hanya mampu dideteksi sekitar 20% subyek yang benar-benar memiliki LVH. Kriteria EKG yang hanya berdasarkan voltase QRS memiliki sensitifitas yang rendah, sedangkan perkalian durasi dan voltase QRS, sebagai perkiraan *time-voltage area* di bawah kompleks QRS, secara signifikan memperbaiki identifikasi EKG terhadap LVH.⁵⁷ Demikian pula pada penelitian kami, bila digunakan kriteria voltase *Sokolow-Lyon* pada EKG untuk mendiagnosis LVH maka hanya didapatkan 2 subyek (5,3%) dengan LVH. Dengan menggunakan kriteria perkalian *Cornell voltage-duration* didapatkan 4 subyek (10,6%) dengan LVH.

Meskipun ada cara pencitraan diagnostik non-invasif lainnya seperti *cine-MRI* dan *ultrafast-CTscan*, ekokardiografi tetap yang terbaik dalam memberi informasi untuk diagnostik, terapeutik dan prognostik LVH pada pasien hipertensi. Pada penelitian kami LVH ditentukan berdasarkan ekokardiografi. Untuk menghindari variabilitas antar-pembaca (*inter-reader*) pada penelitian kami, seluruh pemeriksaan LVM dengan ekokardiografi mode M dilakukan oleh 1 orang senior di Unit Penyakit Jantung yang sudah berpengalaman. Meskipun demikian, pada studi-studi yang baik sekalipun tetap dijumpai variabilitas dalam-pembaca (*intra-reader*) yang signifikan, misalnya pada *Treatment of Mild Hypertension Study* varians *intra-reader* sebesar kira-kira 8,5%.⁹⁴

Untuk mendeteksi LVH berdasarkan ekokardiografi, diperlukan penyesuaian data mengenai jenis kelamin, tinggi badan, berat badan dan atau luas permukaan tubuh. Batasan nilai LVMI untuk suatu diagnosis LVH masih belum disepakati. Hal ini tidak sama untuk tiap populasi, tergantung umur, ras dan aktivitas fisik. Karena belum ada kesepakatan mengenai batasan yang pasti untuk suatu LVH, maka untuk penelitian sebaiknya LVM dianggap sebagai suatu variabel kontinyu tanpa menggolongkan sebagai normal dan abnormal. Ekokardiografi mode M cenderung overestimasi dalam penentuan LVM dibandingkan dengan metode 2 dimensi, hanya bila ukuran ruang ventrikel dan ketebalan miokard tidak seragam.⁵⁷ Penelitian kami tetap menggunakan ekokardiografi mode M, dengan asumsi seluruh sampel memiliki ukuran ruang ventrikel dan ketebalan miokard yang seragam, karena tidak ada yang menderita infark miokard baru maupun lama. Berbagai faktor lain yang dapat menyebabkan LVH juga kami singkirkan, seperti kelainan katup (Insufisiensi Aorta, Insufisiensi Mitral), koarktasio aorta, dan kelainan sekat jantung (*Ventricle Septal Defect* = VSD).

Pada penelitian *Framingham Heart Study*, untuk diagnosis LVH digunakan batasan LVM yang disesuaikan tinggi badan yaitu $>143\text{g/m}$ untuk pria dan $>102\text{g/m}$ untuk wanita. Untuk penggunaan klinis, Hammond *et al* memakai batasan nilai LVMI $>134\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>110\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁵⁵ Lorentz *et al* yang menggunakan *cine-MRI* mendapatkan batasan LVMI $>113\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>95\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁹³ Pada penelitian kami, dinyatakan LVH bila LVMI $>116\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>104\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁵⁴ Peneliti lain mengambil batasan nilai LVMI $>125\text{g/m}^2$ untuk

pria dan $>110\text{g/m}^2$ untuk wanita,⁵⁵ nilai LVMI $>131\text{g/m}^2$ untuk pria dan $>100\text{g/m}^2$ untuk wanita.⁴

Pasien dengan MA dan hipertensi esensial memiliki prevalensi LVH yang lebih tinggi.⁵ Hasil penelitian kami juga menunjukkan hal yang sama. Seringnya ketidaksesuaian antara tingkat tekanan darah dan derajat LVH pada pasien-pasien hipertensi menimbulkan dugaan adanya penyakit mikrovaskuler (ditandai peningkatan permeabilitas glomerulus ginjal) yang kemungkinan berperan. Hal ini mengarah ke pemikiran bahwa MA merupakan suatu petanda kerusakan kardiovaskuler secara umum.

Dalam *review*-nya, Pedrinelli *et al* mendapatkan bahwa asosiasi antara UAE dan LVM tidak hanya merefleksikan suatu beban tekanan yang abnormal, sebab asosiasi ini tetap ada setelah faktor tekanan darah disingkirkan. Untuk itu beliau menduga adanya faktor lain yang berperan, kemungkinan ialah *natriuretic peptide*, suatu hormon natriuretik dan albuminurik yang dihasilkan lebih banyak bila terjadi hipertropi ventrikel, tentunya hal ini masih perlu dikonfirmasi.² Yasumoto *et al* mendapatkan hubungan antara LVMI dengan kadar ANP (tapi tidak dengan BNP) pada 84 pasien hipertensi.⁹⁵ Van der Zander *et al* yang meneliti 26 pasien hipertensi (mengukur RBF, cGMP, renin dan kreatinin darah paska pemberian infus BNP) menarik kesimpulan bahwa setidaknya pada pasien hipertensi, pemberian infus BNP tidak memiliki efek langsung terhadap hemodinamik intrarenal.⁹⁶

Terdapat beberapa keterbatasan penelitian ini. Pertama, penggunaan rancangan penelitian *cross sectional* memberikan keterbatasan dalam menarik kesimpulan sebab

akibat karena paparan dan *outcome* diukur secara bersamaan. Hal ini juga dapat menimbulkan bias karena data yang ada hanya menggambarkan keadaan saat penelitian dilakukan. Kedua, pemeriksaan mikroalbuminuria yang hanya dilakukan sekali, sangat mungkin memberikan kesalahan dalam pengelompokan subyek. Untuk mengurangi variabilitas harian, penentuan ACR sebaiknya dilakukan pengulangan.

BAB VI

PENUTUP

VI.1. KESIMPULAN

VI.1.1 Berdasarkan pemeriksaan mikroalbuminuria metode rasio albumin kreatinin urin (ACR), terdapat hubungan positif derajat sedang yang bermakna, antara kadar mikroalbuminuria dengan indeks massa ventrikel kiri ($r = 0,5$ dengan $p = 0,001$).

VI.1.2. Didapatkan persentase MA sebesar 26,3% dari seluruh sampel (menggunakan batasan ACR antara 20-200 μ g/mg atau 2-20 mg/mmol), dengan nilai rata-rata ACR sebesar 13,8 ug/mg atau setara dengan 1,6 mg/mmol.

VI.1.3. Didapatkan persentase LVH sebesar 44,7% dari seluruh sampel (menggunakan batasan LVMI >116g/m² untuk pria dan LVMI >104g/m² untuk wanita), dengan nilai rata-rata LVMI sebesar 130,7g/m² pada pria dan 139,8g/m² pada wanita.

VI.1.4. Didapatkan hubungan positif derajat sedang yang bermakna antara MA dengan besarnya tekanan sistolik ($r = 0,5$ dengan $p = 0,002$) dan hubungan positif derajat rendah dengan besarnya tekanan diastolik ($r = 0,3$ dengan $p = 0,053$).

VI.1.5. Didapatkan hubungan positif derajat rendah yang tidak bermakna antara LVMI dengan besarnya tekanan sistolik ($r = 0,3$ dengan $p = 0,7$)

dan hubungan positif derajat rendah dengan besarnya tekanan diastolik ($r = 0,4$ dengan $p = 0,1$)

VI.1.6. Didapatkan hubungan positif derajat baik yang bermakna antara MA dengan usia. ($r = 0,6$ dan $p < 0,001$)

VI.1.7. Didapatkan hubungan negatif yang tidak bermakna antara MA dengan nilai laboratoris kolesterol total, HDL, LDL dan trigliserid darah ($p > 0,05$).

VI.1.8. Didapatkan hubungan positif yang tidak bermakna antara MA dengan nilai laboratoris ureum, kreatinin dan asam urat darah ($p > 0,05$).

VI.1.9. Diperoleh persamaan prediksi $LVMl = 48,559 + 55,545 * (\log)ACR$.

VI.2. SARAN

Dilakukan penelitian kohort / longitudinal jangka panjang pada populasi hipertensi esensial non diabetik, dengan jumlah sampel yang besar dari berbagai etnis, untuk lebih mengetahui hubungan sebab akibat antara mikroalbuminuria dengan pembesaran massa ventrikel kiri. Perlu dilihat pengaruh obat antihipertensi yang dipakai (baik efek langsung maupun tak langsungnya pada tekanan darah) terhadap MA. Penting juga untuk mengetahui efek regresi ventrikel (oleh obat antihipertensi) terhadap MA, dan sebaliknya. Penelitian dilengkapi dengan pemeriksaan faktor-faktor lain seperti kadar insulin puasa, *Renin Plasma Activity*, kadar Angiotensin II dan kadar *Atrial Natriuretic Peptide*, berbagai indikator disfungsi endotel, serta dilakukan pengulangan dalam penetapan mikroalbuminuria.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. *Danish Med Bull* 2000; 47:63-78
2. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, *et al.* Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Human Hypertens.* 2002; 16: 79-89
3. Borch-Johnsen K, *et al.* Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1992-7
4. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, *et al.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1561-6
5. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, *et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 345-52
6. Devereux RB, Reichek NR. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55:613-8
7. Palatini P, Graniero GR, Canali C, *et al.* Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 1995; 13:1796-1800
8. Calvino J, Calvo C, Romero R, *et al.* Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 996-1001
9. Redon J, Baldo E, Lurbe E, *et al.* Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int* 1996; Suppl 55: S81-S84.
10. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, *et al.* Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 430-8
11. Bulatov VA, Stenehjem A, Os I. Left ventricular mass assessed by electrocardiography and albumin excretion rate as a continuum in untreated essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:1473-8
12. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, *et al.* Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000
13. Grandi AM, Santillo R, Bertolini A, *et al.* Microalbuminuria as a marker of preclinical diastolic dysfunction in never-treated essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 644-8
14. Viberti GC, Thomas S. Should we screen for microalbuminuria in essential hypertension? (editorials). *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 940-2
15. Alzaid AA. Microalbuminuria in patients with NIDDM: an overview. *Diabetes Care* 1996; 19:79-89.

16. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis.* 1999; 34: 973-95
17. Krolewski AS, Warram JH. Clinical features and epidemiology of diabetic nephropathy. In: JC Pickup, William (eds). *Textbook of diabetes*. 2nd ed. Blackwell Science, 1997: chapter 53
18. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002; 25: Suppl 1, S85
19. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984; 310: 356-60
20. Ruilope LM. Microalbuminuria in non-diabetic hypertensive patients: incidence, prevalence and value in predicting clinical outcome. *Intern J Clin Pract* 1997; Suppl 92: 46-51
21. Gerstein HC *et al.* Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B35-9
22. Garg J, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *J Vasc Med* 2002; 7:1-9
23. Sutikno T. Mikroalbuminuria sebagai faktor prediktor kejadian kardiovaskuler. Dalam : Simposium Mikroalbuminuria: indikator, prediktor atau faktor risiko. Semarang 2002: 1-7
24. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Penno G, *et al.* Non diabetic microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Vasc Med* 2001
25. Gerber LM, Johnston K, Alderman MH. Assessment of a new dipstick test in screening for microalbuminuria in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11:1321-7
26. Mogensen CE, *et al.* Multicenter evaluation of the Micral-Test II test strip, an immunologic rapid test for the detection of microalbuminuria. *Diabetes Care* 1997; 20: 1642-6
27. Bog-Hansen E *et al.* Impaired glucose metabolism and obesity in Swedish patients with borderline isolated systolic hypertension: Skaraborg Hypertension and Diabetes Project. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 25-31
28. Haffner SM *et al.* Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993; 36: 1002-6
29. Agrawal B, Berger A, Wolf K, *et al.* Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8
30. Gatzka CD *et al.* Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure. Hypertension Diagnostic Service Investigators. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26:514-6
31. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria receive operating characteristic curve analysis favours albumin to creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999; 22:307-13

32. Yudkin JS, *et al.* Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; ii: 530-3
33. Gould MM *et al.* Microalbuminuria: associations with height and sex in non diabetic subjects. *BMJ* 1993; 306: 240-2
34. Cirillo M, *et al.* Microalbuminuria in non diabetic adults. Relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels and smoking: the Gubbio population study. *Arch Int Med* 1998; 158: 1933-9
35. Jager A *et al.* Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and allcause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24
36. Mogensen CE, Else V, Christian C, *et al.* Microalbuminuria and potential confounders: a review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18:572-81
37. Nancy AB. Fundamentals of urine and body analysis. WB Saunders, New York 1994:165-72
38. Schernthaner G. The importance of microalbuminuria in the early detection of diabetic nephropathy. Reflo Club 1991
39. Edwards RM. Segmental effect of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 1983; 244:F256-34
40. Raij L, Chio X, Owens R, *et al.* Therapeutic implication of hypertension-induced glomerular injury: Comparison of enalapril and the combination of hydralazine-reserpine-hydrochlorothiazide. *Am J Med* 1985; 9:37-41
41. Lestariningsih. Penatalaksanaan hipertensi disertai mikroalbuminuria. Dalam : Simposium Mikroalbuminuria: indikator, prediktor atau faktor risiko. Semarang 2002: 21-8
42. Williams SA *et al.* Capillary hypertension and abnormal pressure dynamics in patients with essential hypertension. *Clin Sci* 1990; 79:5-8
43. Christensen CK. Rapidly reversible albumin and beta2 microglobulin hyperexcretion in recent severe essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1:45-51
44. Erley CM *et al.* Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993; 21:810-5
45. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary artery disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994; 41:211-8
46. Stehouwer CDA, *et al.* Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340: 319-23
47. Mykkanen L, *et al.* Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. *Diabetes* 1998; 47: 739-800
48. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403-18

49. Djokomoeljanto. Microalbuminuria in diabetes mellitus with hypertension. Dalam : Simposium Mikroalbuminuria: indikator, prediktor atau faktor risiko. Semarang 2002: 8-20
50. Gerstein HC, *et al.* Albuminuria and the risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. JAMA 2001; 286:421-6
51. Roest M *et al.* Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. Circulation 2001; 103:3057-61
52. Sowers JR, *et al.* Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. An update. Hypertension 2001; 37:1053-9
53. Wachtell K *et al.* Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. The LIFE study. Hypertens 2000; 35: 6-12
54. Devereux RB, Dahlof B, Levy D, Pfeffer MA. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension (the PRESERVE trial). Am J Cardiol 1996; 78:61-65
55. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, *et al.* The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. J Am Coll Cardiol. 1988; 7: 639-50
56. Reichek N, Helak J, Plappert T, *et al.* Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. Circulation 1983; 67: 348-52
57. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection and prognosis. Circulation 2000; 102:470-82
58. Casale PN, Devereux RB, Milner M, *et al.* Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med. 1986; 105:173-8
59. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, *et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994; 344: 14-18
60. Gerstein HC, Malmberg K, Capes S, *et al.* Cardiovascular diseases. In : Gerstein HC, Haynes RB (eds). Evidence-based diabetes care. BC Decker Inc. London. 2001: 494
61. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, *et al.* Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. Diabetes 1998; 47:1643-9
62. Haffner SM, Stern MP, Gruber KK, *et al.* Microalbuminuria. A marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? Arterioscler 1990; 10:727-31
63. Saad MF, Knowler WC, Pettite DJ, *et al.* The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. N Engl J Med 1988; 319:1500-6
64. Stern MP. The insulin resistance syndrome. In : Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA (eds). International Textbook of Diabetes Mellitus, 2nd ed. John Wiley & Sons Ltd, New York 1997: 255-75

65. Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, *et al.* The relationship of hyperinsulinemic state to left ventricular hypertrophy, microalbuminuria, and physical fitness in borderline and mild hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:587-91
66. Givertz MM. Manipulation of the Renin-Angiotensin System. *Circulation* 2001; 104: e14
67. Baldoncini R *et al.* High plasma renin activity is combined with elevated urinary albumin excretion in essential hypertension. *Kidney Int* 1999; 56: 1499-1504
68. Kario K *et al.* Hypertensive nephropathy and the gene for angiotensin-converting enzyme. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 252-6
69. Agerholm-Larsen B, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, *et al.* ACE gene polymorphism explains 30-40% of variability in serum ACE activity in both women and men in the population at large: the Copenhagen City Heart Study. *Atherosclerosis* 1999; 147: 425-7
70. Pontremoli R *et al.* Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 561-9
71. Bigazzi R *et al.* Long-term effects of a converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on urinary albumin excretion in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1993; 6: 108-13
72. Spieker LE, Noll G, Russchitzka FT, *et al.* Endothelial function in hypertension? In: CJ Schwartz, Born GVR (eds). *Occlusive arterial disease*. Schattauer, Stuttgart. 2001; 179
73. Schunkert H, Sadoshima J, Cornelius T, *et al.* Angiotensin II-induced growth responses in isolated adult rat hearts: evidence for load-independent induction of cardiac protein synthesis by angiotensin II. *Circ Res.* 1995; 76:489-97
74. Struder R, Reinecke H, Muller B, *et al.* Increased angiotensin-I converting enzyme gene expression in the failing human heart: quantification by competitive RNA polymerase chain reaction. *J Clin Invest.* 1994; 94: 301-10
75. Sadoshima J, Xu Y, Slayter HS, *et al.* Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993; 75: 413-23
76. Harada K, Komuro I, Shiojima I, *et al.* Pressure overload induces cardiac hypertrophy in angiotensin II type 1A receptor knockout mice. *Circulation* 1998; 97: 1952-9
77. Hamawaki M, Coffman TM, Lashus A, *et al.* Pressure-overload hypertrophy is unabated in mice devoid of AT1A receptors. *Am J Physiol* 1998; 274: H868-87
78. Folkow B. The 'structural factor' in hypertension: with special emphasis on the hypertrophic adaptation of the systemic resistance vessels. In: Laragh JH, Brenner B (eds). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Raven Press: New York 1990. Chap 367, pp 547-64
79. Agewall S, Fagerberg B. Risk factors that predict development of microalbuminuria in treated hypertensive men. The Risk Intervention Study Group. *Angiology* 1996; 47: 963-72
80. Goetz FC *et al.* Risk factors for kidney damage in the adult population of Wadena, Minnesota. A prospective study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 91-102

81. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35: 844-51
82. Smulyan H, Safar ME. Systolic blood pressure revisited. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1407-13
83. Pedrinelli R. Microalbuminuria in hypertension. *Nephron* 1996; 73:499-505
84. Clausen P *et al.* Elevated urinary albumin excretion associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001; 10: 1869-74
85. Odama U, Bakris GL. Target organ damage in hypertension. *J Clin Hypertens* 2000; 2: 312-8
86. Palatini P *et al.* Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31:57-63
87. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, *et al.* Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J of Hypertens* 2002; 20:405-12
88. Tsioufis C, Stefanadis C, Toutouza M, *et al.* Microalbuminuria is associated with unfavourable cardiac geometric adaptations in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 249-54
89. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2002; 25:S5-20
90. Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association and the National Kidney Foundation. *Diabetes Care* 1994; 17:1357-61.
91. Winocour PH, Marshall SM. Microalbuminuria. Biochemistry, epidemiology and clinical practice. New York, Cambridge University Press, 1988: 40-150
92. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RKR *et al.* Albuminuria in people at least 40 years old: effect of alcohol consumption, regular exercise, and cigarette smoking. *Clin Chem* 1993; 39:1793-7
93. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, *et al.* Cigarette smoking and insulin resistance in patient with non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3613-24
94. Sheps SG, Frohlich ED. Limited echocardiography for hypertensive left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1997; 29:560-3
95. Yasumoto K, Takata M, Ueno H, *et al.* Relation of plasma brain and atrial natriuretic peptides to left ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12:921-4
96. Van der Zander K, Houben AJ, Kroon AA, *et al.* Does brain natriuretic peptide have a direct renal effect in human hypertension? *Hypertension* 2003; 41:119-23